

Aus der Neurologischen Abteilung und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Leiter: Prof. Dr. Hans Schliack

DAS EOSINOPHILE GRANULOM DES KNOCHENS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Kowalski, Günther

geb. am 16.3.1945 in Beelitz

1971

Aus der Neurologischen Abteilung und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Leiter: Prof. Dr. Hans Schliack

DAS EOSINOPHILE GRANULOM DES KNOCHENS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Kowalski, Günther

geb. am 16.3.1945 in Beelitz

Referent: Professor Dr. H. Schliack

Korreferent: Professor Dr. H. Oeser



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 2. August 1971

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
I. Einleitung	9
II. Zur Geschichte	11
III. Kasuistik	12
IV. Klinischer Befund und allgemeine klinische Symptomatologie	26
V. Alters- und Geschlechtsverteilung	29
VI. Prädilektionsstellen; monotope und polytope Lokalisation	31
VII. Hämatologische und serologische Untersuchungenbefunde	35
VIII. Pathologisch-anatomische Befunde	38
a) Formale Genese und Dignität der Knochenherde	40
b) Elektronenmikroskopische Befunde	41
IX. Röntgenologische Befunde; Diagnose und Differentialdiagnose	44
X. Neurologische, ophthalmologische und otologische Komplikationen	49
XI. Extraossäre Lokalisation und Mitbeteiligung anderer Organe beim eosinophilen Granulom der Knochen	53
XII. Verlauf, Therapie und Prognose	57
XIII. Ätiologie	63
XIV. Die nosologischen Beziehungen des eosinophilen Granuloms der Knochen	66
XV. Zusammenfassung	73
XVI. Literaturverzeichnis	75

Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Das eosinophile Granulom der Knochen ist eine Erkrankung des Skeletts, die allgemein noch nicht genügend bekannt geworden ist. Die Kenntnis dieses scharf umrissenen Krankheitsbildes ist darum wichtig, weil die Prognose im allgemeinen gut ist. Bei richtiger Diagnosenstellung lassen sich überflüssige und falsche Behandlungsmaßnahmen und unnötige Beunruhigungen der Patienten vermeiden.

Die klinischen Erfahrungen haben sich seit dem Erscheinen der ersten zusammenfassenden Beschreibungen von Skorpil (1946) und Hadders (1948) um die Kenntnis vielfältiger Verlaufsformen bereichert. In diesem Zusammenhang sollen daher die wesentlichen Erscheinungsbilder dieser in nosologischer Hinsicht bisher umstrittenen Erkrankung dargestellt werden.

Die Problematik des eosinophilen Granuloms reicht infolge seiner verschiedenen Lokalisationsmöglichkeiten und der sich daraus ergebenden unterschiedlichen Komplikationen in fast alle medizinischen Fachgebiete hinein. Die meisten Fälle aber gehen durch die Hände des Neurologen, weil das eosinophile Granulom am häufigsten im Kopfbereich auftritt. Innerhalb von 2 Jahren wurden an der Berliner Universitätsklinik 8 Erkrankungsfälle an eosinophilem Granulom des Schädelknochens diagnostiziert und feingeweblich gesichert. Auf Grund der Ergebnisse, die bei der Beobachtung und Behandlung dieser Patienten gewonnen wurden, werden unter Berücksichtigung der Literatur alle zur Erkennung und Therapie dieses Krankheitsbildes wichtigen Gesichtspunkte besprochen.

Unter der Bezeichnung "eosinophiles Granulom des Knochens" versteht man eine eigentümliche, gutartig verlaufende, granulomatöse Skeletterkrankung mit Einzelherden oder seltener mit multilokalen Knochenprozessen, die bei der feingeweblichen Untersuchung ein an eosinophilen Leukozyten

reiches retikulohistiozytöres Granulationsgewebe zeigt.
Dieser charakteristische histologische Befund gab der
Krankheit den Namen.

II. Zur Geschichte

Die Erstbeschreibung geht auf den Russen Taratynow zurück, der 1914 einen solitären Herd am Schädeldach als "seltenes Bild eines reinen, nicht tuberkulösen eosinophilen Granuloms" beschrieb. 1929 berichtete Finzi über einen osteolytischen Prozeß im Stirnbein eines 15-jährigen Knaben. Er bezeichnete diesen Herd als atypisches (eosinophiles) Myelom. Mignon sprach 1930 bei einer gleichen Erscheinung eines 12-jährigen Knaben von einem eosinophilen Granulationstumor, während Schairer 1938 diesem Krankheitsbild den Namen "Osteomyelitis mit eosinophiler Reaktion" gab. 1940 veröffentlichten Otani und Ehrlich 7 Fälle und wählten die Bezeichnung "Knochengranulom mit eosinophiler Reaktion". Ebenfalls 1940 erschien eine Arbeit von Lichtenstein und Jaffé, in der sie 3 eigene Fälle als "eosinophilic granuloma of bone" beschrieben.

Im Anschluß an die Arbeit von Lichtenstein und Jaffé hat sich die Bezeichnung "eosinophiles Granulom des Knochens" durchgesetzt und allgemeine Anwendung gefunden. Der Name weist auf die typischen Merkmale der histologischen Struktur eines herdförmig auftretenden Granulationsgewebes im Knochensystem hin, das zu umschriebenen osteolytischen Prozessen führt.

Bis 1949 galt die Krankheit als selten. Seither ist das eosinophile Granulom häufiger festgestellt worden. Nach Walthard und Zuppinger ist der Anstieg der Morbiditätskurve reell.

III. Kasuistik

Zunächst seien zur Kennzeichnung des Krankheitsbildes 8 eigene Beobachtungen, die in dem Zeitraum von 1957 bis 1969 in der neurochirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin zur operativen Behandlung gelangten, beschrieben:

Fall 1:

Pat. V.K., männl., geb. 19. 12. 1943

Aufn. 10. 4. 1964

Entl. 24. 4. 1964

Einweisungsdiagnose: Hämangiom

F.A.: unauffällig

E.A.: KK nicht genau erinnerlich. 1961 Ap-
pendektomie; 1963 Hammerzehenoperation li.

Jetzige Vorgeschichte:

Seit 2-3 Wochen fiel dem Patienten eine Schwellung an der rechten Stirnscheitelbeingegend auf, die beim Kämmen erheblich schmerzte. Außerdem bestanden seit dieser Zeit dumpfe Kopfschmerzen, besonders beim Liegen auf der rechten Seite; sonst keine weiteren Beschwerden.

Befund:

20-jähriger Patient in gutem EZ und AZ; Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Kein Ikterus, keine Ödeme. An den inneren Organen bei orientierender Untersuchung kein pathologischer Befund zu erheben.

RR 120/80 mm Hg.

Auf neurologischem Gebiet fand sich bei der Aufnahme kein pathologischer Befund. Im Bereich der rechten Fronto-parietal-Region war ein ca. fünfmarkstückgroßer, druckschmerzhafter, nicht verschieblicher, nicht geröteter Anschwellungsbezirk tastbar. Keine Pulsation zu fühlen.

Vorläufige Diagnose:

Angiom oder "eosinophiles Infiltrat".

BSG: 4/16

Blutstatus:

bei der Aufnahme: Hb 16,7, Ery 5, 48 Mill.,
HbE 30, Leuko 6600.

Blutausstrich bei der Aufnahme: Myel -, Metamy -,
Bas -, Eos 5, Stab 1, Seg 48.

Blutausstrich bei der Entlassung: Myel -, Me-
tamy -, Bas -, Eos 2, Stab -, Seg 56.

Röntgenbefund: (s. Abb. 1)

Kontaktaufnahme der rechten Fronto-parietal-Region ergab im Bereich der Koronarnaht re eine unregelmäßig begrenzte ca. fingerkuppengroße Aufhellung. Eine Sklerosierung des Randsaumes war nicht erkennbar.

Verlauf und Behandlung:

Am 14. 4. 1964 wurde das erkrankte Knochenstück operativ entfernt. Es handelte sich um ein weiches, sehr blutreiches Gebilde, das den Schädelknochen etwa zweipfennigstückgroß mit unregelmäßiger Begrenzung bis auf die Dura usuriert hatte. Die Dura an dieser Stelle sehr hämorrhagisch. Der Knochenrand des Defektes wurde abgetragen, bis überall normal fester Knochen vorlag. Abschließend erfolgte der Verschuß des etwa markstückgroßen Defektes durch eine Pallavitplastik.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos, und bei bestem Befinden konnte der Patient am 24. 4. 1964 nach Hause entlassen werden.

Histologischer Befund:

Das stellenweise sehr zellreiche Gewebe besteht hauptsächlich aus eosinophilen Granulozyten. Überall kommen Riesenzellen vor. Auffallend sind die ausgedehnten flächenhaften Nekrosen. Am Rande des erkrankten Bezirkes erkennt man noch eine kleine, etwas besser erhaltene Zone, in welcher zahlreiche große Histozyten in einem lockeren Stroma aufzufallen. Die histiozytären Veränderungen sind wahrscheinlich als reaktiv aufzufassen.

Ein Teil des Gewebstückes zeigt eine bindegewebige Umwandlung (keine Dura). Es ist gut vascularisiert, die Gefäße zeigen jedoch keine nennenswerten Wandveränderungen.

Diagnose: eosinophiles Granulom

Biologische Wertigkeit: gutartig

Fall 2:

Pat. R.B., männl., geb. 1. 5. 1921

Aufn. 10. 2. 1961

Entl. 20. 3. 1961

F.A.: keine besonderen Erkrankungen bekannt.

E.A.: als Kind Masern; in Kriegsgefangenschaft Hungerdystrophie. Vor 2-3 Jahren Magenbeschwerden. Vor 1,5 Jahren Schmerzen im Bereich der rechten Stirn; Besserung durch

Rotlichtbestrahlung. Schlaf in den letzten Wochen beeinträchtigt.

Jetzige Vorgeschichte:

Patient bemerkte seit Mitte November 1960 eine Anschwellung im Bereich der linken Schläfe und an dieser Stelle starke Kopfschmerzen. Eine lokale Spritzenbehandlung durch den Hausarzt war ohne Erfolg. Röntgenologisch war damals angeblich noch kein krankhafter Befund des Schädelsknochens festzustellen. Es erfolgte am 3.2.1961 eine Vorstellung in der neurologischen Poliklinik. Die Röntgenaufnahmen des Schädels zeigten nunmehr links frontobasal eine Knochendestruktion (s. Abb. 2).

Befund:

39-jähriger Mann in gutem AZ und EZ; kein Ikterus, keine Ödeme. Bei der neurologischen Untersuchung waren weder am zentralen noch am peripheren Nervensystem neurologische Auffälligkeiten zu finden. Es konnte lediglich links temporal oberhalb des Jochbogens die bekannte druckschmerzhaftige Weichteilschwellung bestätigt werden. Da zunächst hauptsächlich der Verdacht auf eine maligne Neubildung bestand, wurden Röntgenuntersuchungen von Thorax und Magen-Darmtrakt vorgenommen. Es wurde auch ein i.v.-Pyelogramm durchgeführt. Weder hierbei noch durch den Radio-Jodtest konnte ein Anhalt für einen Primärtumor gefunden werden. Eine linksseitige Carotisarteriographie brachte ebenfalls keinen pathologischen Befund.

Vorläufige Diagnose: Ossäres Meningiom?

Blutstatus:

Hb 17,1, Ery 5,30 Mill., HbE 32, Leuko 7700. Blutaussstrich: Mon 9, Eos 2, Stab 2, Seg 69, Lymph 18.

Verlauf und Behandlung:

Es erfolgte am 3. 3. 1961 die chirurgische Exploration. Das Os frontale links wurde mittels eines tempero-frontalen Bogenschnittes freigelegt. Am Übergang der oberen in die temporale Orbita-Begrenzung fand sich der Knochen in einem gut markstückgroßen runden, scharf begrenzten Bezirk durch gallertiges Fremdgewebe ersetzt. Dieses Gewebe wurde vollständig entfernt. Die Dura blieb intakt. Die Wundheilung verlief regelrecht. Röntgen-nachbestrahlung: auf ein linkes Schläfenfeld

bei 110 kV fraktioniert eine Gesamtoberflächen-
dosis von 2000r (tgl. 100r).
20. 3. 1961 Entlassung, beschwerdefrei.

Histologischer Befund:

Es handelt sich um eine lockere Gewebsneubildung mit großen und großkernigen retikulumzelligen Elementen in zum Teil netziger Lagerung. Dazwischen liegen Rundzellen mit z.T. gelappten Kernen und einem acidophilen Plasma. Stellenweise Degenerate von präexistem Binde- und Muskelgewebe.

Diagnose: eosinophiles Granulom

Röntgenkontrolle 14. 3. 1961: Trepanationsdefekt links fronto-temporal; sonst keine pathologischen Veränderungen erkennbar. Drei weitere Röntgenkontrollen bis 1965 zeigen ebenfalls keinen pathologischen Befund.

Neurologische und röntgenologische Nachuntersuchung des Patienten am 18. 3. 1969:

Sowohl am zentralen als auch am peripheren Nervensystem ist kein pathologischer Befund zu erheben. Die Operationsnarbe ist völlig unauffällig. Auch die internistische Untersuchung ergibt keinen Anhalt für einen krankhaften Zustand. Der Patient hatte in der Zwischenzeit keine Beschwerden, die mit seiner damaligen Erkrankung in Zusammenhang stehen könnten. Die Röntgenaufnahmen des Schädels in zwei Ebenen und die frontale Kontaktaufnahme zeigen ebenfalls keine Befundänderung gegenüber den früheren Kontrollen. Kein Anhalt für eventuelle Recidive (s. Abb. 3).

Fall 3:

Pat. D.K., männl., geb. 21. 1. 1953

Aufn. 13. 3. 1957

Entl. 3. 4. 1957

Einweisungsdiagnose: abszedierendes Hämatom, Dermoidzyste, eosinophiles Granulom, Speicherkrankheit.

F.A.: unauffällig

E.A.: Masern, sonst nichts bekannt.

Jetzige Vorgeschichte:

Anfang Januar 1957 war der Junge mit dem Kopf auf eine Tischkante aufgeschlagen. An der Stelle der Gewalteinwirkung bildete sich ein kleiner

Erguß, der sehr bald zurückging. Keinerlei Zeichen einer unmittelbaren cerebralen Schädigung. Anfang Februar soll die Geschwulst über dem rechten Ohr wieder stärker hervorgetreten sein. Am 21. 2. 1957 erfolgte Aufnahme in einer Kinderklinik. Dort fand sich eine kleinapfelgroße, weich-elastische, nicht verschiebbliche Geschwulst unmittelbar oberhalb des rechten Ohres, deren breite Basisfläche sich durch scharfen Knochenrand von der Umgebung abgrenzte. Dem klinischen Befund entsprach röntgenologisch ein münzenförmiger, runder, scharfrandig begrenzter Knochendefekt. Intern und neurologisch war kein krankhafter Befund zu erheben. Bei der Punktion des Tumors ließ sich Blut ansaugen, das sich bakteriologisch als steril erwies.

Befund:

4-jähriger Junge in mittlerem AZ und KZ. Intern ohne Besonderheiten. Neurologisch ergab sich am zentralen und peripheren Nervensystem kein eindeutig pathologischer Befund. Am Kopf konnte lediglich die Schwellung rechts parieto-temporal bestätigt werden.

Blutausstrich bei der Aufnahme: Hb 12,5, Ery 4,40 Mill., HbE 28, Leuko 9400, Myel -, Metamy -, Stabk -, Segm 40, Eos 12, Lymph 42, Mon 6. Blutausstrich bei der Entlassung: Hb 12,3, Ery 4,36 Mill., HbE 29, Leuko 9500, Myel -, Metamy -, Stabk 14, Segm 54, Eos 2, Lymph 23, Mon 7. BSR 8/12.

Röntgenbefund des Schädels:

Im Bereich des rechten parieto-temporalen Übergangsbereiches findet sich eine etwa kleinhandtellergröße Knochenlücke mit scharf begrenzten Knochenrändern (s. Abb. 4). Die röntgenologische Durchuntersuchung des Thorax und des übrigen Skelettsystems ergibt keine pathologischen Befunde.

Bei der Operation am 15. 3. 1957 wurde der hinter dem rechten Ohr befindliche weiche, epidural gelegene Tumor radikal entfernt. Der Heilverlauf war komplikationslos. Die Operationswunde verheilte pp.

Histologischer Befund:

Es handelt sich um derbes Granulationsgewebe, an welchem ganz bevorzugt Bindegewebe, großleibige Retikulumzellen und eosinophile Granulozyten beteiligt sind.

Diagnose: eosinophiles Granulom

Die neurologische Nachuntersuchung

des Patienten am 27. 3. 1969 ergibt weder am zentralen noch am peripheren Nervensystem irgendwelche pathologischen Veränderungen. Intern ebenfalls unauffällig. Die Röntgenaufnahme (s. Abb. 5) des Schädels in zwei Ebenen und die rechte parieto-temporale Kontaktaufnahme geben keinen Anhalt für ein Recidiv oder multiple Herde und zeigen auch keine pathologischen postoperativen Veränderungen. Der Patient gibt an, keine Beschwerden weder zwischenzeitlich gehabt noch derzeit zu haben, die mit dem eosinophilen Granulom ursächlich in Zusammenhang stehen könnten.

Fall 4:

Pat. H.S., männl., geb. 11. 11. 1941

Aufn. 25. 10. 1967

Entl. 11. 11. 1967

Einweisungsdiagnose: Hirntumor re., eosinophiles Adenom.

F.A.: unauffällig

E.A.: KK nicht rememberlich. Vor 10 Jahren angeblich Stirnhöhlenkatarrh; vor 6 Jahren Leberschwellung. 1953 Tonsillektomie.

Jetzige Vorgeschichte:

Seit ca. 8 Wochen klagte der Patient über anfallsweise dumpfe bis stechende Schmerzen im Bereich der rechten Stirn. Die Kopfschmerzen hielten bis zu einer Stunde an. Außerdem war der Patient seit einiger Zeit etwas abgespannt und sehr müde. Seit einigen Tagen bemerkt Patient im rechten Stirn-Schläfenbereich eine ca. einmarkstückgroße weiche Stelle im Knochen, die sich bei einer Röntgenaufnahme als Knochendefekt herausstellte.

Befund:

26-jähriger Patient in gutem EZ und AZ. Neurologisch unauffällig. Auch intern keine größeren pathologischen Befunde. Lediglich betrug die BSR bei der Aufnahme 17/38. Lokal war im Bereich der rechten Stirn-Schläfenregion eine ca. markstückgroße, weiche Eindellung mit relativ glattem Rand zu tasten.

Das EEG zeigte eine leichte Herdschädigung in Form einer geringgradigen Spannungsaktivierung und Frequenzerniedrigung rechts präcentral-

zentral gegen temporal. Im Echoencephalogramm kein pathologischer Befund. Die Röntgenaufnahmen der BWS und LWS sowie des Beckens und beider Femurknochen gaben keinen Anhalt für einen multilokulären Prozeß. Die Serum-Elektrophorese zeigte ein unauffälliges Elektrophoresediagramm.

Röntgenaufnahme des Schädels:

Etwa markstückgroßer, rundlich geformter, relativ glattrandiger Knochendefekt im Bereich des rechten Scheitelbeins frontalseits. Sonst unauffällig (s. Abb. 6 und 7).

Differentialblutbild:

Hb 16,5, HbE 32, Ery 5,06 Mill., Leuko 6400, Stabk 6, Segm 50, Eos 1 (bei Einweisung 4), Bas -, Lymph 38, Mon 5.

Verlauf und Behandlung:

Bei der Operation am 31. 10. 1967 wurde die Geschwulst im Gesunden herausgeschnitten und die am äußeren Durablatt haftende innere Geschwulstmembran abgelöst. Der entstandene Knochendefekt wurde mit Paladur gedeckt.

Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Die Wunde heilte primär. Im Kontroll-EEG war ein überzeugender Hinweis auf eine cerebrale Herd- oder Allgemeinveränderung nicht mehr zu erheben. Entlassung in beschwerdefreiem Zustand.

Histologischer Befund:

Innerhalb eines dichten kernarmen kollagenen Bindegewebes findet sich eine diffuse Wucherung großer cytoplasmareicher und großkerniger retikulocytärer Zellen, die mit einer deutlichen Neubildung von kapillären Gefäßen gekoppelt ist. Diese retikulumzellige Wucherung ist teils schütter, teils dicht von eosinophilen Leukozyten durchsetzt und umschließt außerdem einzelne kleine Knochensequester.

Diagnose: eosinophiles Granulom

Bei der neurologischen und internen Nachuntersuchung des Patienten am 18. 3. 1969 ist kein krankhafter Befund zu erheben. Die Operationsnarbe ist völlig unauffällig.

Auch die röntgenologische Kontrolle des Schädels gibt keinen Anhalt für ein Recidiv oder andere multilokale Prozesse (s. Abb. 8 und 9). Subjektiv gibt der Patient an, während der Nacht öfter Kopfschmerzen zu empfinden und beim Kopfsprung ins Wasser einen dumpfen, druckartigen Kopfschmerz zu spüren.

Fall 5:

Pat. I.F., weibl., geb. 23. 1. 1950

Aufn. 10. 8. 1961

Entl. 12. 9. 1961

F.A.: unauffällig

E.A.: im 7. Lebensjahr schwere Windpocken,
sonst unauffällig.

Jetzige Vorgeschichte:

Etwa vor 6 Wochen entdeckten die Eltern eine leichte Schwellung li. parietal, die vom Arzt als Grützbeutel angesehen wurde. Es erfolgte Einweisung in ein Krankenhaus. Dort sollte die Geschwulst in Lokalanästhesie entfernt werden. Der Chirurg, der die Patientin vorher nur flüchtig gesehen hatte, stellte während der Operation mit dem tastenden Finger eine Knochenlücke fest und verschloß daraufhin die Wunde, ohne die Geschwulst entfernt zu haben. Röntgenologisch fand sich in der Gegend des Eingriffes ein rundlicher Knochendefekt. Verlegung.

Befund:

Seit 6 Wochen kleine indolente Geschwulst links parieto-occipital etwa 5 cm von der Mittellinie entfernt. Abgebrochener Eingriff. Links parieto-occipital gerader, mit wenigen Nähten verschlossener Hautschnitt, darunter mittelhartes etwa pflaumengroßes tumorartiges Gebilde. Sonst neurologisch und internistisch o.B.

Vorläufige Diagnose: Epidermoidzyste im Bereich der linken Schädelkalotte.

Röntgenbefund des Schädels: (s. Abb. 10)

Naht- und Gefäßzeichnung unauffällig. Links parietal, 2 Querfinger neben der Mittellinie, findet sich ein ca. zweimarkstückgroßer Knochendefekt, der nach kaudal zu unregelmäßig fleckig begrenzt ist. Der obere Anteil des Defektes ist scharf vom gesunden Knochen abgesetzt. Sonst keine pathologischen Besonderheiten. Ein bösartiger Knochenprozeß ist nicht auszuschließen.

Die Röntgenaufnahmen des Thorax und des übrigen Skelettsystems sind ohne pathologischen Befund.

Normales linksseitiges Carotisarteriogramm; kein Anhalt für einen raumfordernden intrakraniellen Prozeß.

Blutuntersuchungen:

Hb 14,1, HbE 32,5, Ery 4,36 Mill., Leuko 6050,

Bas -, Eos 4, Myel -, Metamy -, Stab 6, Segm 63, Lymph 21, Mon 6.

Verlauf und Behandlung:

Am 28. 8. 1961 Operation mit Entfernung des ganzen Fremdgewebes. Die Dura blieb dabei unverletzt. Schließung des Defektes durch eine Plastik. Die anschließende Wundheilung verlief glatt. Am 11. 9. wurde eine Röntgennachbestrahlung begonnen, die ambulant mit insgesamt 2000r als Oberflächendosis fortgesetzt werden sollte. Am 12. 9. 1961 Entlassung der Patientin in beschwerdefreiem Zustand.

Histologischer Befund:

Die Wucherung besteht hauptsächlich aus Retikulumzellen mit einer sehr lockeren, fast netzigen Lagerung. Zwischen diesen Zellen liegt ein zartes Fasergerüst, das offenbar an den älteren Stellen der Wucherung in kollagene Fasern übergeht. Die retikulumzellige Proliferation ist von einer gleichmäßigen Kapillarneubildung begleitet. Zwischen den Retikulumzellen liegen in stark wechselnder Menge eingestreut eosinophil gekörnnte Leukozyten. Eingebettet in die Wucherung sind mehrere Knochensplitter mit fortgeschrittenen Resorptionserscheinungen.

Diagnose: eosinophiles Granulom

Bei der Kontrolluntersuchung der Patientin am 27. 3. 1969 konnte weder auf neurologischem noch internem Gebiet ein pathologischer Befund erhoben werden. Auch subjektiv ergaben sich nach der operativen Therapie keine Beschwerden der Patientin.

Die röntgenologische Kontrollaufnahme des Schädels zeigt keine pathologischen Zeichen, die Rückschlüsse auf eventuelle Recidive oder andere multilokuläre osteolytische Prozesse zuließen (s. Abb. 11 und 12).

Fall 6:

Pat. P.S., männl., geb. 10. 5. 1914

Aufn. 1. 7. 1958

Entl. 28. 7. 1958

F.A.: unauffällig

E.A.: Patient hat angeblich keine besonderen Krankheiten durchgemacht.

Jetzige Vorgeschichte:

Am 4. 4. 1958 bemerkte der Patient ohne äußeren

Anlaß plötzlich heftige Rückenschmerzen im Bereich der Brustwirbelsäule. Sie gingen ohne besondere Behandlung wieder zurück. Seit Mitte Juni 1958 hatte der Patient Kopfschmerzen; keine Übelkeit, kein Erbrechen. Sehstörung bzw. Sehverschlechterung auf der linken Seite. Seit 14 Tagen bemerkte der Patient eine weiche sich schnell vergrößernde Geschwulst im Bereich der linken Stirn-Scheitelgend.

Befund:

44-jähriger Patient in gutem AZ und KZ, sonst intern ohne gröbere pathologische Zeichen. Bei der neurologischen Durchuntersuchung fand sich am peripheren und zentralen Nervensystem kein pathologischer Befund. Im Bereich der linken Stirn-Scheitelgend fand sich eine etwa pflaumengroße, weiche Vorwölbung, welche auf der Unterlage nur teilweise verschieblich war.

Eine linksseitig vorgenommene Carotis-Arteriographie zeigte ein normales Gefäßsystem. Auch die Encephalographie ergab keinen Anhalt für eine intrakranielle Raumbeengung.

Röntgenbefund des Schädels: (s. Abb. 13 u. 14)

Auf der im tangentialen Strahlengang angefertigten Aufnahme erkennt man unterhalb der deutlich sichtbaren Weichteilschwellung eine wellige Konturierung der äußeren Schädelkalotte bei unregelmäßig verdichteter und verwaschener Knochenstruktur. Diese Knochenveränderung liegt links parieto-frontal. Bei der weiteren Durchuntersuchung des Thorax und des Skelettsystems konnten keine tumorösen Veränderungen röntgenologisch festgestellt werden. Im Liquor fanden sich 13/3 Zellen bei normalen Eiweißwerten. Die Elektrophorese war im Bereich der Norm.

Das Blutbild zeigte vor der Operation eine Leukozytose von 17 bis 20000 Leukozyten. Nach der Operation 11400 Leukozyten.

Bei Einweisung: Hb 11,5, Ery 3,91 Mill., HbE 30, Bas 2, Eos 3, Myel -, Metamy -, Stab 11, Segm 58, Lymph 19, Mon 8.

Bei Entlassung: Hb 11,4, Ery 3,80 Mill., HbE 30, Bas -, Eos -, Myel -, Metamy -, Stab 11, Segm 78, Lymph 6, Mon 5.

Die Senkung war stets erhöht und schwankte zwischen 75 und 106, bei Entlassung 62/101.

Verlauf und Behandlung:

Bei der operativen Entfernung des Granulationsgewebes entstand ein handflächengroßer Knochen-

defekt. Die Granulationen wurden von der Dura abgekratzt; an einigen Stellen war das Gewebe in die Dura hineingewachsen. Elektrische Verschorfung dieser Stellen an der Dura und an der Gallea. Der postoperative Verlauf war komplikationslos, die Wunde heilte primär.

Histologischer Befund:

Man findet sehr zahlreiche polymorphkernige Leukozyten. Deutlich erkennbar ist die Wucherung von geschwollenen retikulären Zellelementen, die teils locker nebeneinander liegen, teils aber auch dicht gefügt sind. Diese Zellen verfügen über ein verzweigtes Zytoplasma und über einen großen rundlichen bis ovalären Kern, welcher ein deutliches Kernkörperchen erkennen läßt. In der Umgebung etwas größerer Gefäße sind sehr intensive Wucherungen der retikulären Zellen zu finden. Die polymorphkernigen Leukozyten sind aus Gefäßen ausgewandert, viele zeigen eosinophile Granulationen. Im Innern der Gefäße manchmal Endothelproliferationen.

Diagnose: eosinophiles Granulom

Fall 7:

Pat. N.Y., weibl., geb. 11. 5. 1943

Aufn. 14. 5. 1968

Entl. 1. 6. 1968

Einweisungsdiagnose: Verdacht auf cerebralen Prozeß.

F.A.: unauffällig

E.A.: KK nicht Erinnerung; Magenschmerzen und Erbrechen seit 1 1/2 Jahren.

Jetzige Vorgeschichte:

Vor etwa 2 Monaten stieß die Patientin mit der rechten Kopfseite an eine Tischkante. Seitdem klagt sie über täglich wiederkehrende Kopfschmerzen rechts, die von frontal nach occipital ziehen. Vor etwa 4 Wochen bemerkte die Patientin fronto-temporal re eine ca. einmarkstückgroße Vorwölbung, die sehr druck- und klopfempfindlich war.

Befund:

25-jährige Patientin in gutem EZ und AZ. Intern fand sich bei orientierender Untersuchung kein pathologischer Befund. Bei der neurologischen Untersuchung fand sich außer der angegebenen druckschmerzhaften Vorwölbung kein pathologischer Befund.

Differentialdiagnose: Dermoidcyste

Auf mitgebrachten Röntgenaufnahmen zeigte sich eine 2 cm durchmessende Destruktion der Kalotte rechts fronto-temporal.

Röntgenaufnahmen des Thorax, des Beckens, der LWS zeigten keine Knochendestruktionen oder andere pathologische Zeichen.

Im Echo-EG und im EEG konnten keine pathologischen Befunde erhoben werden.

Verlauf und Behandlung:

Am 20. 5. 1968 wurde operativ rechts fronto-temporal ein 3 x 5 cm großer Knochenlappen mit der zweimarkstückgroßen Erosion, die sich histologisch als eosinophiles Granulom erwies, entfernt und durch eine Paladurplastik ersetzt. Der postoperative Verlauf war komplikationslos; Wunde heilte primär.

Blutuntersuchungen:

bei Aufnahme: Hb 11,5, Ery 4,36 Mill., HbE 26, Leuko 6700; Myel -, Metamy -, Stab 2, Seg 42, Eos 5, Bas 3, Lymph 41, Mon 5;

bei Entlassung: Hb 11,9, Ery 4,08 Mill., HbE 29, Leuko 8400; Myel -, Metamy -, Stab 5, Seg 45, Eos 1, Bas -, Lymph 43, Mon 6.

Histologischer Befund:

Quantitativ im Vordergrund stehen retikulumzellige Proliferate mit einigen Riesenzellen. Zwischen den retikulumzelligen Formationen sind herdförmig zahlreiche eosinophile Leukozyten vorhanden. An einigen Stellen sind Gefäße darüberhinaus neugebildet. Keine regressiven Erscheinungen.

Diagnose: eosinophiles Granulom

Bei der Kontrolluntersuchung der Fälle 6 und 7 am 27. 3. 1969 konnte sowohl neurologisch als auch internistisch kein pathologischer Befund erhoben werden, der mit der Erkrankung des eosinophilen Granuloms in Beziehung stehen könnte. Auch bestanden keine diesbezüglichen subjektiven Beschwerden. Die Patienten sind in ihrer täglichen Beschäftigung durch die überstandene Erkrankung nicht eingeschränkt.

Fall 8:

Pat. H.H., männl., geb. 15. 2. 1945

Aufn. 1. 11. 1966

Entl. 26. 11. 1966

F.A.: keine Erbkrankheiten bekannt.

E.A.: Zangengeburt mit Verletzung der rechten Orbita; frühkindliche Hirnschädigung?

Jetzige Vorgeschichte:

Der Patient litt seit September 1966 an Kopfschmerzen, die von der Mittellinie nach links bis über die Augenbraue ausstrahlten und sehr heftig waren. Bei der ambulant durchgeführten Röntgenübersichtsaufnahme des Schädels hatte sich links parietal eine Aufhellungsfigur ergeben.

Befund:

Bei Aufnahme fand sich eine druckschmerzhaft und in der Konsistenz weiche Eindellung über dem linken Os parietale. Außerdem fand sich eine wahrscheinlich schon seit Geburt bestehende Ptosis rechts bei Parese des M. rectus inferior und obliquus inferior rechts. Ferner wurde ein kongenitaler latenter Nystagmus beiderseits festgestellt. Ein Zusammenhang dieser pathologischen Befunde mit dem Schädelkalottendefekt ist nicht anzunehmen. Intern sonst unauffällig.

BSR bei der Aufnahme 50/85; bei der Entlassung 7/20.

Blutuntersuchungen:

bei der Aufnahme: Hb 13,1, Ery 4,26 Mill., HbE 31, Leuko 10300, Myel -, Metamy -, Stab 12, Seg 62, Eos -, Bas -, Lymph 25, Mon 1;
bei der Entlassung: Hb 14,4, Ery 4,58 Mill., HbE 31, Leuko 6700, Myel -, Metamy -, Stab 6, Seg 48, Eos 3, Bas 2, Lymph 37, Mon 4.

Röntgenaufnahmen des Schädels zeigen eine rundlich begrenzte Aufhellungsfigur von gut Kirschgröße links parietal (s. Abb. 15). Die röntgenologische Durchuntersuchung des übrigen Skelettsystems und des Thorax ergab keine pathologischen Befunde.

Verlauf und Behandlung:

Am 15. 11. 1966 wurde eine etwa kirschgroße, links parietal gelegene Gewebswucherung, die mit der Dura und der Galea leicht verbacken war, entfernt. Der Knochendefekt wurde mit Paladur gedeckt. Störungsfreier Heilverlauf. Anschließend wurde eine Nachbestrahlung unter Röntgentiefentherapiebedingungen durchgeführt. Die Feldgröße betrug 6 x 8 cm, die tägliche Einzeldosis 200r; Gesamtdosis 1800r.

Histologischer Befund:

Die Neubildung besteht aus einer diffusen Wucherung großer und großkerniger zytoplasma-reicher retikulärer Zellen und zeigt eine deutliche Neubildung kapillärer Gefäße. Diese retikulumzellige Wucherung ist teils schütter, teils dicht von eosinophilen Leukozyten durchschwärmt; sie enthält außerdem mehrfach kleine Einschmelzungen. Ferner kollagenes Bindegewebe mit reichlich kapillären Gefäßen und frischen Blutungen sowie eine geringe entzündliche Infiltration. Außerdem sieht man Anteile präexistenten, lamellär aufgebauten Knochens, der von der Wucherung z.T. zerstört erscheint. Unmittelbar in den Randgebieten finden sich Bälkchen eines neugebildeten Knochens. Zahlreiche Rundzellen, viele eosinophile Leukozyten, Histiozyten, wenig Plasmazellen vorhanden.

Die röntgenologische und internistische Nachuntersuchung des Patienten am 27. 3. 1969 ergab keinen pathologischen Befund. Der Patient klagte lediglich über starken Haarausfall nach der Röntgenbestrahlung. Der neurologische Befund zeigte die gleiche Augensymptomatik wie bei der Aufnahme. Keine weiteren neurologischen Ausfälle.

IV. Klinischer Befund und allgemeine klinische Symptomatologie

Es wurden 8 Fälle von isoliertem eosinophilen Granulom des Schädeldaches beschrieben. Die subjektiven anamnestischen Angaben der Patienten beschränkten sich auf einen engen und recht uncharakteristischen Beschwerdenkreis. Meist bemerkten die Kranken an einer umschriebenen Stelle des Schädels eine Anschwellung, die bei Berührung mehr oder weniger starke Schmerzen verursachte. Teilweise traten diese Schmerzen auch ohne unmittelbare Einwirkung auf den geschwollenen Bezirk auf und gingen mit Ermüdungserscheinungen und Mattigkeit einher.

Die Patienten begaben sich meist erst 4 - 8 Wochen nach Beginn der subjektiven Beschwerden in ärztliche Untersuchung. Dann wies der Knochen an der betroffenen Stelle eine Delle und schließlich einen scharfrandigen, wie ausgestanzten Defekt auf. Das Unterhautzellgewebe war anfänglich teigig infiltriert, die Haut darüber nicht verändert und gut verschieblich. Entzündliche Erscheinungen fehlten.

Die allgemeinen internistischen und neurologischen Untersuchungen ergaben bei den 8 eigenen Fällen außer des jeweiligen knöchernen Prozesses keine pathologischen Auffälligkeiten, so daß das klinische Bild fast ausschließlich durch die örtlichen Erscheinungen beherrscht war.

Auch in der Literatur werden Störungen des Allgemeinbefindens selten beschrieben: vorübergehende Temperatursteigerung, Appetitlosigkeit, Mattigkeit, Reizbarkeit, Gewichtsabnahme (6, 8, 106). Klinische Symptome können anfangs auch vollständig fehlen, da das eosinophile Granulom intraossär im Mark beginnt. Während dieses subklinischen Wachstumsbeginns des Granuloms treten manchmal initiale Fieberschübe und örtlich ein rotlaufähn-

liches flüchtiges Exanthem auf (28). Die Wachstumsge-
schwindigkeit kann sehr unterschiedlich sein: die Granu-
lome können jahrelang die gleiche Größe behalten (29);
dagegen werden ausgedehnte Zerstörungen (Spontanfraktur
bei Sitz des eosinophilen Granuloms in Extremitäten-
knochen (10)) in wenigen Monaten beschrieben (6).

Die Erkrankung beginnt somit schleichend und allmählich
und äußert sich in teilweise besonders starker Schmerz-
haftigkeit und Druckempfindlichkeit der Knochenprozesse.
Im Schädelbereich können unerträgliche, über den ganzen
Kopf ziehende Schmerzen auftreten, die durch die Druck-
wirkung des Granuloms auf Periost oder Dura mater erklär-
bar sind. Diese Schmerzen weisen recht genau auf die Lo-
kalisierung der osteolytischen Knochenherde hin, die an-
fangs nur die Größe einer Erbse oder Haselnuß besitzen,
aber oft ein beträchtliches Ausmaß erreicht haben, ehe
der Prozeß klinisch erkannt wird. Liegen diese Herde di-
rekt unter der Haut, ist fast immer eine nicht gerötete,
schmerzhaft Weichteilschwellung vorhanden. Man tastet
dann statt des harten Knochens einen prallelastischen
Herd. Manchmal tritt eine rötlich-teigige Anschwellung
in der Umgebung des Knochendefektes auf.

Durch den jeweiligen Sitz des eosinophilen Granuloms
bedingt, können verschiedene Schäden verursacht werden:
Sehstörungen (30), Exophthalmus (31), Fazialislähmung
(32), Gleichgewichts- und Gehörschädigungen (33), Quer-
schnittslähmung des Rückenmarks bei Herden in der Wir-
belsäule. Beickert und Weissbecker beschreiben ein
eosinophiles Granulom mit weitgehender Zerstörung der
Pyramide, einschließlich Schnecke und Vestibularis-
apparat; außerdem zeigte dieser Fall die klinischen Zei-
chen eines Diabetes insipidus und einer Dystrophia
adiposo-genitalis. Auf Grund der Lokalisation des Pro-
zesses muß die Schädigung in den Hypothalamus verlegt
werden, und zwar analog den gutartigen Fröhlich-Formen

nach Encephalitis und Lues cerebri. Da der Hypothalamus der Ort ist, an dem die Hypophysinproduktion stattfindet (116), ist auch der Diabetes insipidus durch Läsion dieser Region erklärlich, ohne daß primär Hypophysenveränderungen angenommen werden müssen. Hier bestehen demnach Zusammenhänge zwischen dem eosinophilen Granulom mit oben erwähntem speziellen Sitz und der Fettsucht bzw. dem Diabetes insipidus. Betrachtet man die oft in der Literatur beschriebene Spontanheilungstendenz der eosinophilen Granulome und die Tatsache, daß später anatomisch häufig nichts mehr gefunden wird, so findet man eine mögliche Erklärung für manche Fettsucht, Diabetes insipidus oder andere diencephale Bilder ohne anatomisch erfaßbare Ursache in einem abgeheilten eosinophilen Granulom.

Es stellt sich daher die Frage, ob nicht manche Ertaubung, Labyrinthausfall und manche diencephalen Syndrome in kausalem Zusammenhang mit dieser wegen der Wiederherstellung der Knochenzeichnung später oft nicht mehr zu diagnostizierenden, granuloretikulären Wucherung im Sinne eines eosinophilen Granuloms stehen.

Wie dieses Beispiel andeutet, kann das eosinophile Granulom der Schädelknochen sehr verschiedenartige und teilweise schwere neurologische, ophthalmologische und otologische Krankheitsbilder hervorrufen. Ihrer Bedeutung wegen werden diese in einem eigenen Abschnitt behandelt.

V. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das eosinophile Granulom besitzt eine deutliche Alters- und Geschlechtsdisposition. Obwohl kein Lebensalter von der Erkrankung verschont bleibt, tritt diese jedoch in überwiegender Mehrzahl bei Kindern und jugendlichen Personen auf. Nach Abbildung a, in der die Alters- und Geschlechtsaufgliederung von insgesamt 187 Krankheitsfällen einschließlich der eigenen Beobachtungen graphisch dargestellt ist, fallen 143 = 76 % in das Alter bis zu 20 Jahren, während der Rest von 44 sich mit abnehmenden Werten auf die übrigen Lebensjahre verteilt. Innerhalb des Kindesalters zeigt das Kleinkind die höchste Erkrankungsdisposition, während im Säuglingsalter eine auffallend geringe Beteiligung vorliegt. Die Krankheit befällt offenbar mehr das männliche Geschlecht (67 %). Nach der Pubertät ist der männliche Anteil noch größer (s. Abb. a).

Die Alters- und Geschlechtsverteilung bei den eigenen Beobachtungen - für sich betrachtet - entspricht weitgehend den Ergebnissen aus diesem breiteren Spektrum. Der jüngste Patient kam im Alter von 4 Jahren zur Behandlung, der älteste mit 44 Jahren. Das männliche Geschlecht dominierte im Verhältnis 6 : 2.

Anzahl der
Krankheitsfälle

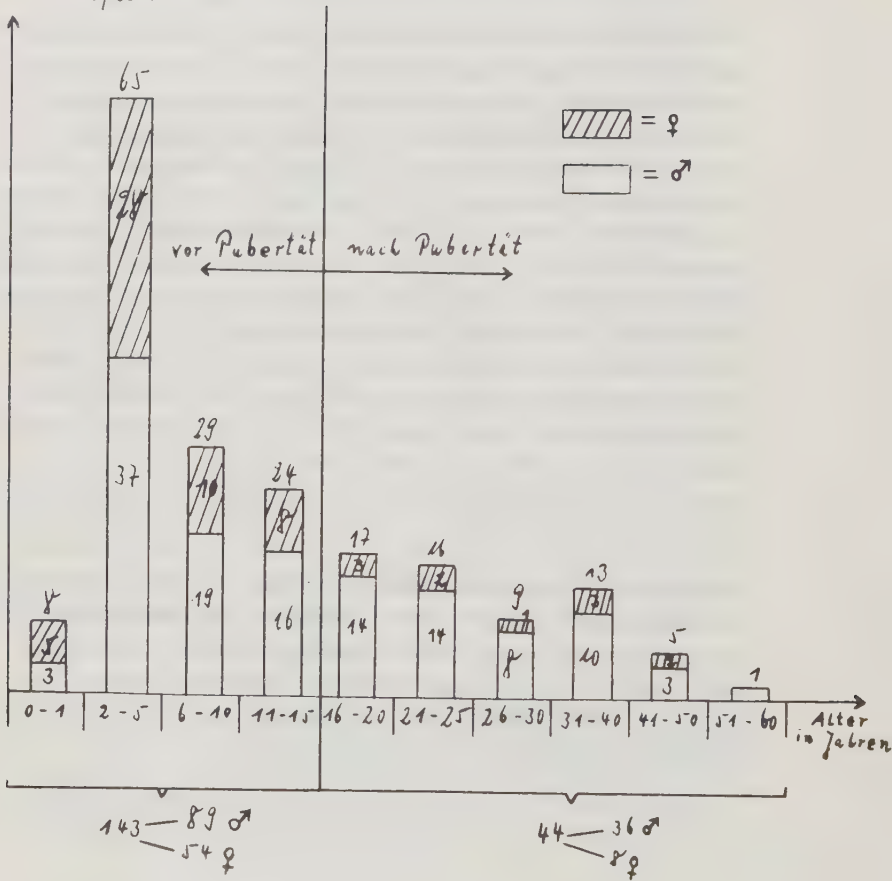


Abb. 8

Alters- und Geschlechtsaufgliederung des eosinophilen Granuloms. Der Darstellung liegen 187 Krankheitsfälle einschließlich der eigenen Beobachtungen zugrunde.

VI. Prädisloktionsstellen;
monotope und polytope Lokalisation

Bei den eigenen 8 Fällen handelt es sich ausschließlich um solitäre eosinophile Granulome des Schädelknochens. Auch die Nachuntersuchungen ergaben keinen Anhalt für eventuelle multiple Prozesse in anderen Skelettanteilen. Dieser Befund stimmt mit den Angaben in der Literatur überein, wonach das eosinophile Granulom bevorzugt monoton und im Bereich des Schädels auftritt.

Prinzipiell ist eine Lokalisation des eosinophilen Granuloms in allen Teilen des Skelettsystems möglich. Dennoch zeichnen sich sog. Prädisloktionsstellen der Herde ab. Bei Durchsicht der Literatur ergibt sich, daß die Schädelknochen, insbesondere die bindegewebig vorgebildeten, in etwa $\frac{2}{3}$ aller Fälle von solitärem eosinophilen Granulom befallen sind. Auch bei Patienten mit multiplen Herden werden die Schädelknochen bevorzugt. Einen zahlenmäßig recht hohen Befall zeigen außerdem noch die Rippen, die Scapula und das Becken sowie der Humerus und der Femur (s. Abb. b). Auch die Metacarpalia und Metatarsalia (101) sowie die Fingerphalangen und die Ossifikationszentren können betroffen werden.

Die Bevorzugung der Schädelknochen wird von Natali damit zu erklären versucht, daß die Belegknochen des Schädels phylogenetisch in Rückbildung begriffen sind, womit eine Herabsetzung ihrer Vitalität und eine funktionelle Minderwertigkeit des Mesenchyms verbunden sei. Der bevorzugte Sitz der solitären Schädelherde liegt im Stirn- und Felsenbein. Schwellungen um die Orbita, am Warzenfortsatz, Veränderungen im Gehörgang, Ohrenfluß oder vestibuläre Erscheinungen veranlassen den Patienten, nicht selten zunächst einen Hals-Nasen-Ohren-Arzt aufzusuchen.

Das eosinophile Granulom des Ober- und Unterkiefers wird

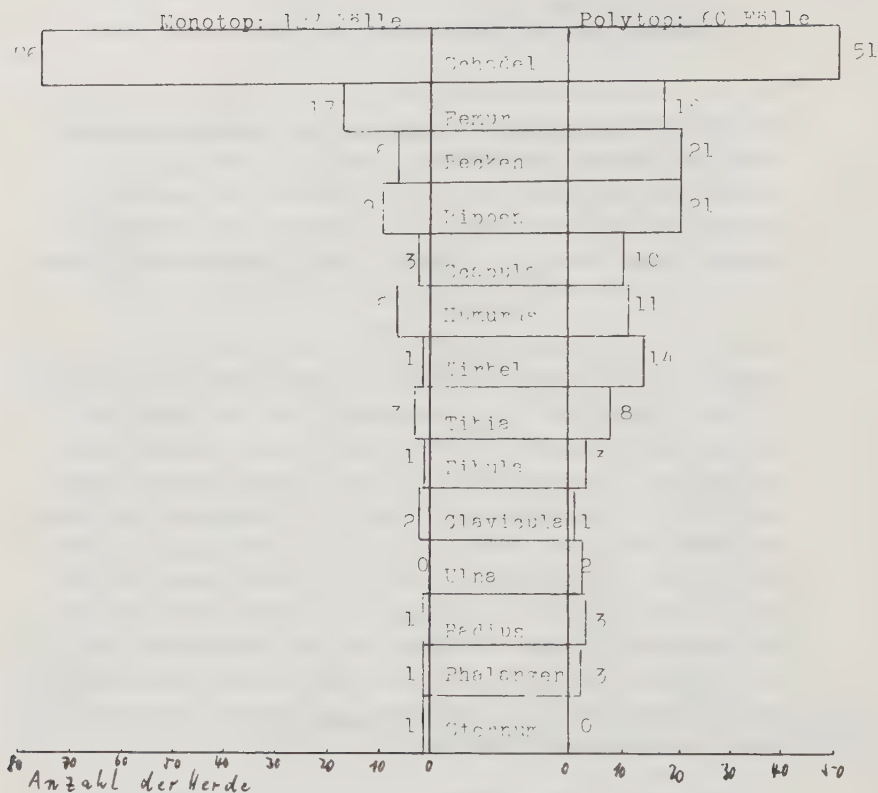


Abb. 1

Lokalisation der Herde: Beteiligung der verschiedenen Knochenpartien bei monotoner und polytoner Lokalisation. Der Gesamtumfang liegen 127 Krankheitsfälle einschließlich der eigenen Beobachtungen zugrunde. Im Durchschnitt je Fall 3 Herde; 1 Fall: 24 Herde; 1 Fall: 40 Herde.

in der zahnärztlichen Literatur aus praktischen Erwägungen häufig als paradentäres eosinophiles Granulom bezeichnet. Es tritt in monotoper und polytoper Form auf und nimmt seinen Ausgang von den paradentären Zahnflächen. Das Granulationsgewebe greift auf den Kieferknochen über und zerstört fortschreitend das paradentäre Gewebe, so daß die Zähne freiliegen, sich lockern und oft spontan verlorengehen (104). Der ganze Prozeß verläuft schmerzlos, obwohl die alveolären Ausläufer und die Septen in hohem Maße geschädigt sein können. Anfangs wird das Krankheitsbild oft als Gingivitis bzw. als Erkrankung der Submukosa verkannt (18, 117). Es kann in diesem Stadium stehenbleiben; der Zahnverlust ist also nicht obligat (85, 118, 119). Die Herde in der Mandibula treten selten solitär auf, sondern meist im Rahmen einer polyostischen Manifestation des eosinophilen Granuloms (17, 21, 32, 39, 120).

Das eosinophile Granulom des Knochens entwickelt sich von der Spongiosa aus in konzentrischem Wachstum nach der Kortikalis hin. Die Destruktion schreitet nicht immer gleichmäßig fort, so daß häufig polyzystische Veränderungen entstehen. Der Prozeß findet bevorzugt in der Spongiosa statt, doch können am Schädelknochen Tabula externa und interna und an den Röhrenknochen die Kortikalis durchbrochen und teilweise zerstört werden. Riesendefekte im Schädel werden beim eosinophilen Granulom im Gegensatz zur Hand-Schüller-Christianschen Erkrankung meist nicht beobachtet. Manchmal sieht man, besonders an Rippen und langen Röhrenknochen, eine Auftreibung der Kortikalis und eine periostale Beteiligung. Die übrigen Knochen zeigen keine periostalen, endostalen und perifokalen Reaktionen (14).

Monotope und polytope Lokalisation:

Da in den Erstbeobachtungen nur jeweils ein Knochenherd

gesehen wurde, ist die Erkrankung zunächst mit der Bezeichnung "solitäres" eosinophiles Granulom versehen worden. Es hat sich aber bald herausgestellt, daß auch mehrere Knochen entweder gleichzeitig oder sukzessiv befallen werden können (6 u.a.). Manchmal erscheinen neue Herde an anderen Skeletteilen erst dann, wenn der alte Herd abgeheilt oder in Abheilung begriffen ist. Es ist deshalb erforderlich, nach Feststellung eines Herdes stets nach weiteren zu suchen - auch dann noch, wenn der Erstherd bereits in Heilung befindlich ist.

Das Verhältnis von monotoper zu polytoper Lokalisation beträgt nach Abb. b 127 : 60. Nach Hadders weist jeder 3. bis 4. Fall mehrere Herde auf. Bei polyostischer Verteilung der Herde werden in der Mehrzahl der Beobachtungen 2 bis 8, im Durchschnitt 3 Knochen befallen; nur in Ausnahmefällen sind mehr Herde gefunden worden: 1 Fall: 24 Herde; 1 Fall: 40 Herde.

VII. Hämatologische und serologische Untersuchungsbefunde

Peripheres Blutbild, Blutsenkungsreaktion und auch blutchemische Untersuchungen ergaben bei den eigenen Patienten keinen diagnostisch verwertbaren Aufschluß. Lediglich in Fall 3 war bei der Aufnahme eine leichte Vermehrung der eosinophilen Granulozyten im Blut nachzuweisen.

Die Angaben in der Literatur über hämatologische und serologische Veränderungen beim eosinophilen Granulom der Knochen sind nicht einheitlich. Im ganzen gesehen, sind die Ergebnisse der Laboratoriumsuntersuchungen recht dürftig und farblos. Da bisher meist nur Einzeluntersuchungen zur Zeit des Höhepunktes der Erkrankung vorliegen, ist es noch ungeklärt, ob während der Gesamtdauer der Erkrankung typische Zellverschiebungen eintreten. Die Initialphase vom Beginn der Herdentstehung ab ist naturgemäß noch nicht erfaßt.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist in der Regel nicht erhöht. Erythrozyten- und Hämoglobinwerte bleiben gewöhnlich unverändert. Eine Anämie gehört nicht zu den Wesensmerkmalen der Erkrankung.

Die Zahl der Leukozyten liegt meist im Normbereich; es können aber gelegentlich erhöhte Werte (von 15000 - 20000) gefunden werden, besonders dann, wenn die Untersuchung während der Progredienzphase des Herdes durchgeführt wird (6).

Das Differentialblutbild weist ebenfalls keine absolut spezifischen Veränderungen auf. Auf Grund der Ansammlung von eosinophilen Granulozyten im Herdgewebe hat das Vorkommen dieser Zellart im strömenden Blut besondere Aufmerksamkeit gefunden. Als Funktionsprobe der Eosinophilenreaktion kann der Thorntest mit ACTH angewandt werden.

Diesem Test liegt die Wirkung des Cortisols zugrunde, die Eosinophilenzahl im strömenden Blut zu senken. Er ist als pathologisch zu werten, wenn der Eosinophilen Spiegel nach 25 mg ACTH in 4 Stunden nur geringfügig absinkt. Eine konstante, über 4 - 6 % hinausgehende Bluteosinophilie wird nicht beobachtet. Nur in Einzelangaben werden Werte von 5 - 10 %, selten 20 % vermerkt (8, 11, 41, 80). In den Anfangsstadien kann sogar eine Aneosinophilie bestehen. Darüberhinaus können größere Schwankungen der peripheren Eosinophilen während einzelner Krankheitsphasen auftreten. Man nimmt an, daß zu Beginn der Erkrankung die Eosinophilen aus dem Blut in den Granulationsherd abwandern. Im weiteren Verlauf können dann je nach der Geschwindigkeit der Zellneubildung wechselnde Prozentzahlen im peripheren Blut gefunden werden (15). Diese Annahme wird von der Tatsache gestützt, daß auch im Knochenmark größere Schwankungen der eosinophilen Leukozyten vorkommen. Im übrigen liegt die quantitative Zusammensetzung der zellulären Mark Elemente im Bereich der Norm. Gelegentlich wird eine Eosinophilenvermehrung im Sternalpunktat beschrieben (15, 49, 80). Frischknecht bemerkte während der Behandlung einen gewissen Anstieg der Eosinophilen im Knochenmark.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß für die Diagnosestellung die zur Zeit vorliegenden hämatologischen Kenntnisse von geringem Wert sind. Eine Blut- bzw. Markeosinophilie, auf deren Nachweis einzelne Autoren besonderen Wert legten, gehört auch nach den eigenen Untersuchungen nicht zu den charakteristischen Symptomen des Krankheitsbildes (13).

Die serologischen Daten vermitteln ebenfalls keine eindeutigen Hinweise, welche hinsichtlich der Diagnostik bzw. Ätiologie verwertbar wären. Die Werte für den Gehalt des Serums an Calcium, Phosphor und Phosphatase

werden in der Mehrzahl normal gefunden. Die alkalische Serumphosphatase ist gelegentlich eindeutig erhöht. Dieser Befund ist für ausgedehntere Knochenumbauprozesse (z.B. Morbus Paget) charakteristisch.

Die Gesamtcholesterinwerte liegen meist im Bereich der normalen Streuung. Nur in Einzelbeobachtungen wurden sie erhöht gefunden (37, 109, 122). Da vielen Angaben nur einmalige Bestimmungen zugrunde liegen (29, 123), können noch keine sicheren Aussagen über Lipoidschwankungen gemacht werden. So ist z.B. die Möglichkeit beschrieben, daß während bzw. nach Behandlung der Cholesterinspiegel ansteigt (124, 125). Die Gesamtzahl der Einzeluntersuchungen läßt jedoch die Annahme zu, daß konstant erhöhte Werte nicht für das Krankheitsbild des eosinophilen Granuloms charakteristisch sind.

VIII. Pathologisch-anatomische Befunde

Bei Freilegung eines eosinophilen Granuloms findet man makroskopisch im Bereich des Knochendefektes ein sulziges, teils braungraues bis weißliches, teils graurotes bis gelbliches, weiches, manchmal käsiges, elastisches bis brüchiges Gewebe. Der Übergang zum intakten Knochen ist relativ scharf. Manchmal ist an der Grenze eine gut ausgebildete Kapsel faserigen Bindegewebes zu erkennen, das septenartig das eigentliche Granulationsgewebe durchzieht. Gewöhnlich läßt sich das gewucherte Gewebe vom Knochen leicht abkratzen; an den umgebenden Weichteilen (Dura- Muskulatur) ist es oft fest anhaftend.

Das histologische Bild, das die Diagnose endgültig sichert, setzt sich aus zwei Zellelementen zusammen, die dem Gewebe einen "fast spezifischen" (124) Charakter verleihen: Die Matrix besteht aus retikulo-histiozytären Zellen, deren Kerne groß und von ovaler bzw. nierenförmiger Gestalt sind. Durch netzförmige Ausläufer des teils blassen, teils acidophilen Protoplasmas sind die Zellen zu einem retikulären Verband zusammengeschlossen. Dazwischen findet man Riesenzellen, die 2 - 30 Kerne besitzen können. Sie entstehen aus histiozytären Amitosen und sind mit den Sternbergschen Riesenzellen nicht identisch. Ihre Kerne liegen teils zentral, teils randständig, meist ohne regelmäßige Anordnung. Außerdem ist ein anderer Typ von Riesenzellen vorhanden, der durch Phagozytose von Leukozyten entstanden ist (11, 109, 126), ebenso noch Makrophagen mit Einschlüssen von Kerntrümmern, eosinophilen Leukozyten und Hämosiderin.

Das zweite, die feingewebliche Struktur bestimmende Merkmal stellen Ansammlungen eosinophiler Leukozyten dar, die entweder mehr diffus, zerstreut in das Netz der Retikulumzellen eingelagert sind oder sich als Mikroabszesse beson-

ders an Stellen lebhafter histiozytärer Wucherungen finden. Daneben sind neutrophile Leukozyten, Plasmazellen und Lymphozyten in unterschiedlicher Anzahl, letztere oft recht zahlreich vorhanden. Schaumzellen, durch sekundäre Verfettung aus Histiozyten entstanden, können gefunden werden. Meist sind sie mit isotropem Neutralfett - sog. Pseudoxanthomzellen - seltener mit anisotropen Fettsubstanzen beladen.

Häufig werden auch kleine Blutungs- und Nekroseherde gesehen, in letzteren gelegentlich Charcot-Leydensche Kristalle. Diese stellen extrazelluläre Ablagerungen spindeligter Eiweißkristalle dar, welche immer in der Nähe zerfallender Zellen liegen.

Blutgefäße in Form von Kapillaren und Übergangsgefäßen werden in wechselnder Menge gesehen. Die Gefäße sind nicht selten dickwandig, diffus von eosinophilen Leukozyten infiltriert. Der Knochen erweist sich durch die Retikulumzellwucherung zerstört; sogar Sequesterbildungen können auftreten. In den Randgebieten finden sich oft Zeichen periostaler Knochenneubildung bei osteogener Reaktion mit Osteoklasten und Osteoblasten. Gelegentlich ist der Übergang des Granulationsgewebes in Bindegewebe im Sinne einer spontanen Abheilung zu beobachten. Das histologische Bild ist jedoch nicht in allen Fällen einheitlich. Die eine oder andere Besonderheit kann fehlen. Für die Diagnose ist die gewebliche Gesamtreaktion ausschlaggebend (7, 10, 13, 15, 126, 127, 128, 129, 130).

Zeitlich vor der klinischen Darstellung des Krankheitsbildes ist das als typisch zu bezeichnende Gewebsbild bereits mehrfach - allerdings unter anderer Diagnose - beschrieben worden (Finzi 1929, Mignon 1930, Beneke und Stieda 1930 und Schairer 1938/39). Aber erst durch spätere fortlaufende Untersuchungen konnte die charakteristische Umwandlung des Gewebes während der Krankheit

erkannt werden. Man unterscheidet heute verschiedene Stadien im geweblichen Gesamtablauf des eosinophilen Granuloms:

1. Das Proliferationsstadium ist gekennzeichnet durch die Wucherung der Retikulumzellen des Knochenmarks, in dem viele Kernteilungsfiguren zu finden sind. Die Geschwindigkeit der histiozytären Reaktion entspricht dem Grad der Knochenzerstörung.
2. Im folgenden granulomatösen Stadium findet bereits eine weitgehende Differenzierung der Retikulumzellen statt. Im Zusammenhang mit den eosinophilen Zellinfiltraten entsteht das Bild des typischen Granulationsgewebes.
3. Im reparativen Heilungsstadium findet sich ein faserbildendes, fibrös vernarrendes Gewebe. Da zwischen den drei Stadien fließende Übergänge bestehen, können im Einzelfall - wie auch die eigenen Beobachtungen zeigen - Charakteristika aller drei Entwicklungsstufen gesehen werden.

Eine Reihe von Autoren ordnet zwischen dem granulomatösen und dem vernarbenden Stadium noch ein xanthomatöses Stadium ein, das durch das Auftreten von Xanthomzellen, welche hauptsächlich anisotrope Lipotide speichern, gekennzeichnet sein soll. Eine derartige gewebliche Veränderung würde dem Bild der Hand-Schüller-Christianschen Erkrankung weitgehend entsprechen (4, 17, 130). In Übereinstimmung mit Jaffé und Lichtenstein, Walthard und Zuppinge, Pliess, Skorpil und Hellner geben die eigenen histologischen Befunde keinen Anhalt für die Existenz eines solchen vorwiegend xanthomatösen Stadiums im Rahmen des einfachen eosinophilen Granuloms.

VIIIa. Formale Genese und Dignität der Knochenherde

Wegen des destruktiven und teilweise raschen Wachstums

halten manche Autoren noch die Meinung aufrecht, daß es sich beim eosinophilen Granulom um eine echte Geschwulst handelt (44). Beneke und Stieda sprachen von einem "Sarcoma myeloides gigantocellulare". Beck ließ die Frage offen, ob es sich bei dem "gutartigen Knochenmarksreticulom mit Eosinophilie" um eine echte Geschwulst oder um ein Granulom handle. Auf Grund des Ausgangsgewebes - das Retikulum des Knochenmarkes in Verbindung mit Adventitialzellen - und des histologischen Gesamtverlaufes handelt es sich bei diesen in den Markräumen der Knochen entstehenden Proliferationsherden um eine Hyperplasie des Knochenmarkretikulums mit allen strukturellen und funktionellen Eigenschaften des retikulumzelligen Gewebes, bei der sich aber bald die prospektiven Differenzierungspotenzen und -tendenzen der Retikulumzellen zu Fibroplasten bzw. Fibrozyten und anderen Zellelementen bemerkbar machen, so daß in Verbindung mit der Kollagenisierung der zunächst flüssigen, dann feinfädig argyrophilen Zwischensubstanz (131) und den Zellinfiltraten aus vorwiegend gelapptkernigen und mononukleären eosinophilen Leukozyten das Bild des sog. Granulationsgewebes entsteht. Unter Berücksichtigung dieser beiden Faktoren - 1. das Ausgangsgewebe und 2. der gewebliche Gesamtablauf - wird heute die allgemein-pathologische Wertigkeit der Knochenherde beim eosinophilen Granulom als gutartig bezeichnet. Fresen äußert sich dahin, daß auch die Heilungstendenz des eosinophilen Granuloms gegen die Annahme einer aus der Knochendestruktion gefolgerten Geschwulstnatur spricht, nach der kein Granulationsgewebe, sondern eine autonome Wucherung des Knochenmarkretikulums im Sinne eines "eosinophilen Myeloms" vorliegt (44).

VIIIb. Elektronenmikroskopische Befunde

Die elektronenmikroskopischen Befunde, die in der letzten Zeit veröffentlicht wurden, stimmen hinsichtlich der

zellulären Zusammensetzung des eosinophilen Granuloms mit den lichtoptischen Untersuchungsergebnissen überein. Die Plasmazellen, neutrophilen Leukozyten und Lymphozyten sind entweder normal strukturiert oder weisen nur nekrotische Veränderungen auf. Die Histiozyten bzw. retikulo-histiozytären Zellen des eosinophilen Granuloms lassen stellenweise ein bis zwei große Nucleolen, reichlich freie Ribosomen und eine Membranaktivität als Zeichen einer Proliferation erkennen. Die Kerne der Histiozyten sind groß, meist von unregelmäßiger Gestalt und weisen häufig tiefe Einkerbungen auf. Das Chromatin ist locker strukturiert und gleichmäßig ohne örtliche Verdichtungen verteilt. Endoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien und Golgistrukturen kommen spärlich vor. Die Zellmembran zeigt oft Pinocytosebläschen und bildet an einigen Stellen reichlich Mikrovilli, die stellenweise mit angrenzenden Zellen stark verzahnt sind. Haftorganellen sind nicht nachweisbar.

Die Lipidspeicherung der Histiozyten zeigt im elektro-nenoptischen Bild ein sehr unterschiedliches Ausmaß. Ritter, Georgsson und Wessel beschreiben eine stark ausgeprägte Lipidspeicherung; manchmal typische Schaumzellen. Demgegenüber erwähnen Frühling und Markert eine mäßige Lipidspeicherung ohne Schaumzellen. Ultrastrukturelle Zellveränderungen liegen diesen Fetteinlagerungen nicht zugrunde. Die Ursache der Lipidspeicherung wird daher im Enzymsystem der retikulo-histiozytären Zellen gesehen. Das retikulo-endotheliale System ist an der Clearance der Chylomikrone und damit am Lipidstoffwechsel beteiligt. Die Pinocytose spricht dafür, daß die Fettsäurebausteine gelöst aufgenommen und in der Zelle zu den fertigen Substanzen aufgebaut werden. Auf Grund des intrazellulären Fermentschadens, der eine Störung des Lipidabbaues zur Folge hat, kommt es dann zur Anstauung der Fettsubstanzen. Bei den Histiozyten des eosinophilen

Granuloms handelt es sich bei den Lipideinlagerungen meist um Neutralfette, wie sie auch sonst im Granulationsgewebe chronischer Entzündungen gefunden werden. Zeichen einer generalisierten intrazellulären Stoffwechselstörung fehlen beim eosinophilen Granulom.

Die mehrkernigen Riesenzellen des eosinophilen Granuloms stellen hochdifferenzierte Zellelemente dar. Ihr Cytoplasmakörper erscheint einheitlich, ohne sog. Invaginationen, Gastrulationen bzw. Konfusionen. Ihre formale Genese wird deshalb auf amitotische Vorgänge zurückgeführt.

Der Feinbau der eosinophilen Leukozyten ist gegenüber dem physiologischen Bild nicht verändert. Die biologische Bedeutung dieser Zellen ist noch nicht geklärt. Vielfach wird vermutet, daß die eosinophilen Granulozyten Antihistaminkörper bilden. Markert sah im Hyaloplasma elektronenoptisch neben den charakteristischen Granula fast regelmäßig ein bis drei Lipidtropfen. Diese Fettröpfchen in den eosinophilen Leukozyten zeigten an ihren Randstrukturen Auflösungserscheinungen, was für einen Abbau spricht. Sollte eine weitere Funktion der eosinophilen Granulozyten im Lipidabbau bestehen, dann wäre ihre Anwesenheit im eosinophilen Granulom vielleicht erklärbar.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Charcot-Leydenschen Kristalle (56) ergab, daß sie in Makrophagen aus phagocytierten eosinophilen Granula entstehen. Sie bestehen aus Proteinen und Polypeptiden und entstammen dem Internum der eosinophilen Granula.

IX. Röntgenologische Befunde; Diagnose und Differentialdiagnose

Im Röntgenbild ist das eosinophile Granulom durch einen osteolytischen Prozeß gekennzeichnet, der sich meist als runde oder ovale Aufhellungszone präsentiert. Die Feststellung eines solchen umschriebenen Bezirkes gibt allerdings noch keinen Aufschluß über die spezifische Ätiologie, denn die wenigen charakteristischen Kennzeichen des eosinophilen Granuloms lassen keine sichere röntgenologische Abgrenzung gegenüber gewissen anderen Knochenerkrankungen zu.

Nach den Röntgenbefunden beginnt der osteolytische Prozeß subcortical und hat in der Spogiosa seine größte Ausdehnung. Er kann auch die innere oder äußere Knochenlamelle zerstören. In den langen Extremitätenknochen können die Herde als ovale Aufhellungszonen an jeder beliebigen Stelle des Schaftes erscheinen, vorzugsweise aber am proximalen oder distalen Schaftende. Eine Epiphysenbeteiligung scheint sehr selten zu sein. Da der osteolytische Prozeß stellenweise unterschiedlich fortschreitet, können Knochenbalken, röntgenologisch als schattendichte Septen erscheinend, einen Herd mehrkammerig unterteilen.

Die Größe der Herde kann in erheblichem Maße schwanken, von Linsen- bis Hühnereigröße. Die Form ist bei Prozessen in den platten Knochen (Schädel) mehr rundlich, in den Röhrenknochen oval. Wenn die Ausbreitung des Herdes nicht nach allen Seiten hin gleichmäßig erfolgt, liegt eine bogig, oder wellenartig begrenzte Form vor. Die Grenzen erscheinen im Röntgenbild bei Frühherden unscharf, aufgelockert, mit gleichsam ausgefranzten Rändern. Im späteren Stadium sind die Herde schärfer begrenzt; die Defektbildung nimmt im Schädel relativ rasch zu. Reaktive Vorgänge werden meist nicht beobachtet. Eine Verwechslung mit echten Knochenzysten ist in der Regel nicht so

leicht möglich. Besonders in den platten Knochen des Schädels sowie in der Scapula und im Bereich des Beckens stellt sich der Defekt oft nicht ganz scharf begrenzt, sondern mit unregelmäßig gestalteten Randlinien dar. Das Fortschreiten der Zerstörung ist röntgenologisch gut zu verfolgen. Niemals bleibt schattendichtes Gewebe im Zentrum des Destruktionsbereiches zurück.

Obwohl die Mehrzahl der Herde auf die Spongiosa begrenzt bleibt und endostale Sklerosen selten und meist wenig ausgeprägt auftreten, kann bei weiterer Ausdehnung auch die Cortex durchbrochen werden. Der Verlust der Stabilität birgt stets die Gefahr der Frakturierung in sich. Da der Prozeß bei seiner Entdeckung gewöhnlich noch nicht seine maximale Ausdehnung erreicht hat, sind Komplikationen dieser Art nur durch laufende Röntgenkontrollen rechtzeitig zu erkennen.

Eine Umgebungsreaktion in Form einer Randsklerose fehlt bei Herden im Schädelknochen oder ist kaum erkennbar, während bei Herden in den Röhrenknochen periostale Reaktionen nicht ungewöhnlich sind und die Differentialdiagnose sehr erschweren. Wenn die Compacta dünner wird, können so in beträchtlichem Ausmaß periostale Auflagerungen in zwiebelschalenartigen lamellären Schichten auftreten, die den Knochendefekt überbrücken (Walther und Zuppinger, Kennedy). Bei weiterem Fortschreiten des eosinophilen Granuloms kann sich die Osteolyse auch auf den neugebildeten Knochen erstrecken und diesen auflösen. So führen manchmal erst Spontanfrakturen zur Diagnose.

Differentialdiagnose:

Auf Grund der formalen Struktur des osteolytischen Prozesses beim eosinophilen Granulom müssen auch andere Erkrankungen differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden, besonders die systematisierten Retikulosen

vom Typ Hand-Schüller-Christian und die Abt-Letterer-Siwesche Erkrankung. Die besonderen Beziehungen zu diesen beiden Krankheitsbildern werden noch an anderer Stelle erörtert. Bei der Abt-Letterer-Siweschen Krankheit sind die Herde weniger rundförmig, sondern weisen sehr unterschiedliche Begrenzungen auf. Auch treten sie infolge der meist gleichzeitig bestehenden Osteoporose nicht so kontrastreich hervor. Ein röntgenologisches Merkmal zur sicheren differentialdiagnostischen Abgrenzung ist jedoch nicht vorhanden. In Einzelfällen kann das Bild dem eines Ewing-Sarkoms sehr ähneln (29), das sich aber durch eine größere Wachstumstendenz vom eosinophilen Granulom unterscheidet (15). Eine perifokale Osteoporose fehlt beim eosinophilen Granulom, so daß dadurch eine gewisse Unterscheidung zur Tuberkulose gegeben ist. Differentialdiagnostisch ist ferner eine Abgrenzung von einer Reihe anderer Knochenprozesse notwendig, wobei für den Schädelknochen das weitgehende Fehlen reaktiver Vorgänge und der rasche Progreß wichtig sind. Auch die Tatsache, daß beim eosinophilen Granulom im Zentrum der Herde kein unzerstörtes Knochengewebe zurückbleibt im Gegensatz zu ostitischen Prozessen, bei denen sich im Zentrum des Defektes oft schattendichte Trümmer befinden, hat einen gewissen diagnostischen Wert: entzündliche Prozesse, wie die chronische Osteomyelitis, der Brodie-Abszeß und das Gumma sind daher auf Grund des Röntgenbefundes noch eher auszuschließen. Das wichtigste Kriterium der bakteriellen Knochenzerstörung - die Gleichzeitigkeit von reaktiven und destruktiven Vorgängen - ist beim eosinophilen Granulom niemals in diesem Ausmaß zu finden.

Von anderen Knochenprozessen stehen differentialdiagnostisch zur Diskussion: Chondrome, fibröse Dysplasie, multiples Myelom, Meningeome, Epidermoidzysten, das Angiom, das Spongiosaosteoid, das semimaligne Osteoklastom,

Fibrome, Osteome, Morbus Gaucher, Xanthomatosis generalisata. Um ein Angiom auszuschließen, sollte immer eine Carotis-Arteriographie gemacht werden. Für die einschlagende Behandlung ist die Abgrenzung gegen maligne Geschwülste, besonders Sarkome, Retikulosarkom, Plasmocytom, das häufig im jugendlichen Alter vorkommende osteogen-osteolytische Sarkom von großer Bedeutung. Dagegen scheinen kaum diagnostische Schwierigkeiten bei Karzinom-Metastasen zu bestehen.

Bei dem orbitalen Syndrom des eosinophilen Granuloms sind differentialdiagnostisch auszuschließen: Scleritis posterior, tuberkulöse und luische Periostitis, ein osteolytisches Sarkom des Orbitalrandes, Stirnhöhlenprozeß, ein Meningeom des Keilbeinflügels.

Auf Grund der Tatsache, daß das Röntgenbild des eosinophilen Granuloms nicht sicher von dem anderer osteolytischer Prozesse abzugrenzen ist und infolgedessen bei der Diagnosestellung immer an die oben genannten verschiedenen Erkrankungen gedacht werden muß, ist ersichtlich, daß es keine spezifische Röntgenmorphologie gibt. Die durch das eosinophile Granulom hervorgerufenen Zerstörungsherde im Knochen können eine Reihe anderer, insbesondere maligner Krankheitsprozesse vortäuschen. Die Therapie war deshalb nicht immer zweckmäßig: Platt und Eisenberg berichten von einer Beinamputation.

Das röntgenologische Äquivalent des eosinophilen Granuloms hat somit für den Kliniker keinen pathognomonischen, sondern stets nur hinweisenden Wert. Die Diagnose muß sich immer gleichzeitig aus dem Röntgenbild und der histologischen Untersuchung des operativ entfernten Gewebes oder einer Probeexzision zusammensetzen. Auch können klinische Beobachtungen und der Verlauf der Erkrankung wichtige diagnostische Aufschlüsse vermitteln. Ein spezielles diagnostisches Hilfsmittel stellt die hohe

Sensibilität der Zellelemente des eosinophilen Granuloms gegen Röntgenstrahlen dar, woraus sich therapeutische Möglichkeiten ergeben, die noch besprochen werden.

Im ganzen sind für die Differentialdiagnose des eosinophilen Granuloms zu fordern: klinisch gutartiger Verlauf, Symptomenarmut, Ein- oder Wenigherdigkeit der Erkrankung in Übereinstimmung mit dem Röntgenbild hinsichtlich Ort, Ausdehnung und Aussehen und mit dem histologischen Befund.

X. Neurologische, ophthalmologische und otologische Komplikationen

Der klinischen Bedeutung wegen soll in diesem Abschnitt eine Zusammenfassung der speziellen Symptomatologie des eosinophilen Granuloms im Bereich der Schädelknochen gegeben werden. Am Kopfskelett werden die einzelnen Knochenanteile nicht gleichmäßig befallen. Die bindegewebig präformierten Deck- und Belegknochen sind besonders disponiert. Hierzu gehören die Stirn- und Scheitelbeine, der obere Anteil der Hinterhauptsschuppe, die Schläfenbeinschuppe und der Paukenteil des Schläfenbeins. Diese Angaben stimmen mit den Herdlokalisationen bei den 8 eigenen Patienten überein.

In Einzelfällen können recht komplizierte, variable klinische Syndrome in Erscheinung treten, was bei der Nachbarschaft so differenzierter Systeme wie Gehirn und Sinnesorgan durchaus erklärlich ist. Während das Problem der für den therapeutischen Effekt wichtigen rechtzeitigen Diagnose bei Sitz des eosinophilen Granuloms in den Extremitätenknochen eine geringe Bedeutung hat, ist diese Frage bei Befall einzelner Schädelknochen wegen der Gefahr irreversibler Funktionsstörungen im Bereich des Gehirns und der Sinnesorgane schwerwiegender zu beurteilen.

Abhängig vom Sitz des eosinophilen Granuloms werden charakteristische Syndrome beobachtet. Allgemeine Hirndruckerscheinungen mit Papillenveränderungen (Ödem, Stauung geringen Grades), Liquordrucksteigerung usw. werden relativ häufig bei dem im übrigen seltenen Befall des Os temporale gesehen (15, 85). Meist handelt es sich um Begleiterscheinungen des Felsenbeingranuloms (s.u.). Bei Beteiligung der übrigen Schädelknochen tritt nur ganz vorübergehend und niemals sehr eindrucksvoll intracerebrale Drucksteigerung auf.

Wie die jeweilige operative Entfernung des Granulomgewebes bei den 8 Fällen zeigte, wird auch in der Literatur niemals eine Perforation der Dura erwähnt, sondern nur das Anhaften des eosinophilen Granuloms an der Dura beschrieben. Das Granulationsgewebe schiebt sich über den Knochendefekt hinaus der Dura entlang vor. Diese Ausbreitungstendenz des eosinophilen Granuloms könnte die Entstehung eines Diabetes insipidus bei Herden im medialen Teil des Felsenbeins, über den Childs und Kennedy, Dill, Engelbreth-Holm, Garsche, Ponseti und Thoma berichten, erklären. Meist fanden sich gleichzeitig Knochenherde in der Schläfenschuppe oder Pyramidenspitze. Jedoch war es nicht immer möglich, Knochenveränderungen in der Umgebung des Hypothalamus nachzuweisen, die eine Kompressionsschädigung des Hypophysenhinterlappens bzw. -stiemes oder der vegetativen Zentren durch Granulationsgewebe verursachen konnten.

In der Orbita finden sich gelegentlich beim Frontalgranulom Erscheinungen, die durch den raumfordernden Prozeß sehr typisch sind. Da der Knochenprozeß den inneren oder den äußeren Teil des Orbitaldaches befällt, entwickelt sich eine Infiltration eines oberen Orbitaquadranten, die schnell zur Ptosis und zum Ödem des Oberlides, zu einer Protrusio und Verdrängung des Auges in den gegenüberliegenden Orbitalbereich führt. Bemerkenswert ist, daß das klinische Bild dieses in den letzten Jahren mehrmals beschriebenen orbitalen Syndroms bei verschiedenen Fällen übereinstimmt (13, 15, 31, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85); Benedict und Knight, Fasiani, Shoda aus der älteren Literatur. Krümmel beschreibt ein "eosinophiles Myelom" des Orbitaldaches und erwägt die Einordnung in das Krankheitsbild des eosinophilen Granuloms.

In keinem der erwähnten Fälle war eine irreversible Schädigung des Auges beobachtet worden. Ohne eine direkte Ursache anzugeben, beschreiben einzelne Autoren zeitweilige

Sehver schlechterung. Die Symptome der Lidlähmung, der Verdrängung und Bewegungshinderung des Auges verschwinden in allen Fällen entweder spontan oder nach Behandlung. Ganz selten bricht ein Orbitaldachgranulom in die Weichteile ein, wodurch die Entfernung des Auges nicht zu umgehen ist (78).

Eine Sonderstellung nimmt der Befall des Os temporale ein. Auf Grund der differenzierten Struktur dieses Knochens können je nach Sitz des Granuloms recht verschiedenartige Symptome auftreten. Die Diagnose ist oft schwierig, da die Felsenbeingranulome unter den Erscheinungen einer banalen Erkrankung wie der Otitis media oder unter dem Bilde eines Kleinhirnbrückenwinkeltumors mit Hirndruckerscheinungen, Stauungspapille und Erbrechen verlaufen können. Die Knocheneinschmelzungen können breit die Dura von Kleinhirn und Schläfenlappen erreichen. Solche Zerstörungen von größeren Knochenpartien durch Granulationsgewebe gehen aber meist mit bestimmten Ausfallerscheinungen einher.

Bei Befall der Pars petrosa treten als Initialsymptome entweder Facialislähmung oder einseitiger Hörverlust bei intaktem Mittelohr bzw. beide Ausfallerscheinungen zusammen auf (13, 90). Außerdem werden vestibuläre Erscheinungen in allen Stadien der Erkrankung der Pars petrosa beobachtet. Da diese klinischen Symptome selten sukzessiv an Stärke zunehmen, sondern über lange Zeit graduellen Schwankungen unterliegen können, ist die Diagnosestellung noch erschwert.

Die Erkrankung der Pars mastoidea verläuft in der Regel unter dem Bilde einer chronischen Otitis media. Der Beginn wird nicht erkannt. Die Knochenzerstörung ist meist schon weit fortgeschritten, bevor die ersten klinischen Symptome in der uncharakteristischen Form einer Sekretabsonderung aus dem äußeren Gehörgang auftreten. Das

Granulationsgewebe bricht unter Schonung des Trommelfells in den Meatus acusticus externus ein, wo es oft zunächst als "polypöse" Gewebswucherung bezeichnet und als solche entfernt wird. Der torpide Verlauf dieser Vorgänge sollte stets den Verdacht auf ein eosinophiles Granulom lenken und die histologische Untersuchung des aus dem Gehörgang entfernten "Polypen" veranlassen. Bisweilen bringt die operative Freilegung der mit Granulationsgewebe angefüllten Warzenfortsatzzellen, von wo aus die Wucherung durch die knöcherne Seitenwand in den Gehörgang vorgedrungen ist, die Diagnose. Die Röntgenuntersuchung zeigt mehr oder weniger ausgedehnte osteolytische Herde bei Verlust der normalen Wabenstruktur. Während bei alleinigem Befall des Mastoids der Durchbruch der Granulationen in den Gehörgang klinisch im Vordergrund steht und Hörstörungen seltener vorkommen, werden Schwerhörigkeit und Facialislähmung bei weiterer Ausdehnung des Prozesses innerhalb des Schläfenbeins häufiger gesehen (13, 15, 32, 33). Bei Kindern findet man oft doppelseitige Prozesse. Durch sekundäre Infektionen kann das Bild sehr verwischt werden. Erhöhte Senkung und Temperaturen sind bei dieser Verlaufsform des eosinophilen Granuloms häufiger (18, 30, 38, 85, 90).

Ein eosinophiles Granulom des Os sphenoidale ist bisher nur einmal diagnostiziert worden (121).

Als weitere neurologische Komplikationen werden Querschnittslähmungen nach Kompressionsfraktur eines befallenen Wirbelkörpers beschrieben. Wiederholt wird berichtet, daß eosinophile Granulome der Wirbelkörper auch unter dem Bild der Calvé'schen Erkrankung (Vertebra plana) vorgekommen sind (102). Die Wirbelkörper gaben also dem statischen Druck nach und sanken gleichmäßig zusammen.

Ischialgien können bei Herden in den Beckenknochen auftreten.

XI. Extraossäre Lokalisation und Mitbeteiligung anderer Organe beim eosinophilen Granulom der Knochen

Das eosinophile Granulom des Knochens tritt vorwiegend isoliert auf, es neigt nicht zur Generalisation. Die übrigen Organsysteme sind auffallend wenig an der Erkrankung beteiligt. Nur einige Beobachtungen berichten vom Befall einzelner Lymphknoten, die gewöhnlich im Abflußbereich des Knochenherdes liegen (12, 15, 44, 109, 121, 132). Man findet in solchen Lymphknoten ähnliche Veränderungen wie in den Knochenherden: reichlich eosinophile Leukozyten in den Randsinus; Schwellung und Vermehrung der Sinusretikulumzellen mit Übergang zu zahlreichen Riesenzellen; Phagozyten; fibröses Granulationsgewebe.

Eine generalisierte Lymphadenopathie ist nach den bisher vorliegenden Ergebnissen nicht die Regel, obwohl gelegentlich auch Lymphdrüsen herdferner Lokalisation spezifisch verändert gefunden werden (20, 132, 133). Vereinzelt sind Fälle weiterer extraossaler Manifestationen, sowohl isoliert als auch gleichzeitig neben Knochenherden auftretend, bekannt geworden, unter denen die der Lunge und der Haut eine besondere Bedeutung haben. Die erste Beschreibung eines primären eosinophilen Granuloms der Lungen stammt von Ferinacci. Der Krankheitsprozeß spielt sich, im Gegensatz zum Knochen, diffus am gesamten Lungenparenchym ab und bereitet deshalb, besonders bei alleinigem Befall der Lungen, differentialdiagnostische Schwierigkeiten, die oft nur durch eine Biopsie beseitigt werden können (140, 141, 142, 143, 144, 145). Bereits 1947 vermuteten Weinstein und Mitarb. einen Zusammenhang zwischen den multiplen eosinophilen Granulomen des Skelettsystems und der röntgenologisch nachgewiesenen Lungenfibrose in dem von ihnen beobachteten Fall. Bei der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit dagegen sind fibrotische Lungenveränderungen bereits noch früher beschrieben worden (39, 146). Ferner ergaben sich in einigen Fällen neben eosinophilen Knochen-

granulomen röntgenologische Lungenveränderungen, die hinsichtlich der Form und der Lokalisation wenig gemeinsame Merkmale aufwiesen: Walthard und Zuppinger fanden ein linksseitiges infraclaviculäres pflaumengroßes weiches rundliches Infiltrat mit Spontanrückbildung nach zwei Monaten bei negativer Moro-Reaktion; Ackermann beschreibt eine mäßige Fibrose im linken Unterlappen, Verdichtung im rechten Unterfeld mit kombiniertem Pneumothorax und Pneumoperitoneum; Infiltrate beider Oberlappen (134); ausgedehnte Fibrose mit kleineren cystischen Erweiterungen (65); Honigwabenlunge (135). Außerdem wurden Befunde gesehen, die weitgehend denen beim Morbus Besnier-Boeck gleichen.

Das sog. "eosinophile Granulom der Haut" stellt ein eigenes Krankheitsbild dar (28, 136, 137, 138). Es sind aber einige wenige Fälle beschrieben worden, die für eine mögliche Mitbeteiligung der Haut beim eosinophilen Granulom der Knochen sprechen: bei dem Fall von Curtis und Cawley zeigten erythematöse Papeln der Haut und Mundschleimhaut histologisch typischen retikulären Grundcharakter; gleichzeitig bestanden osteolytische Knochenherde in der 2. rechten Rippe, im linken Hüftbein und im rechten Mastoid. Pinkus, Copps, Custer und Epstein beschreiben einen Fall, bei dem ein eosinophiles Knochengranulom mit einer papillären Dermatitis, besonders der Bauchhaut, und Ulcerationen am Gaumen und an den Labien einherging. Histologisch ergab eine Excision der Bauchhaut das typische Bild eines eosinophilen Granuloms. Im Fall C von Hadders, Ruding und Vervat handelt es sich um einen 3-jährigen Knaben, bei dem bald nach der Geburt Hauteruptionen auftraten, die bestehen blieben. Später kam ein Knochenherd im rechten Stirnbein hinzu. Histologisch imponierten Haut- und Knochenveränderungen als eosinophiles Granulom. Die Gleichartigkeit dieser Hautmanifestationen mit denen bei der Hand-Schüller-Christianschen Erkrankung deutet auf die

Schwierigkeiten hin, die der nosologischen Klassifizierung im Einzelfall entgegenstehen können.

Vereinzelte sind eosinophile Infiltrate in Leber, Pankreas, Zwerchfell, Nieren, Testes, Uterus, Vulva beschrieben worden. Rossenbeck berichtet über einen 41-jährigen Patienten mit einem typischen isolierten eosinophilen Granulom der Schädelkalotte neben dissiminierten Granulomen im Zwischenhirn, in den Lungen und in den Nieren bei Diabetes insipidus. Er erwähnt außerdem 19 Fälle, bei denen eine granulomatöse Infiltration des Zwischenhirngebietes einschließlich der Hypophyse nachweisbar war. In allen 19 Fällen bestand gleichzeitig ein Diabetes insipidus. Da nach heutigem Wissensstand die Granulome vom Gefäßbindegewebe ausgehen und eine reichliche Gefäßversorgung des Zwischenhirns vorliegt, wäre ein bevorzugter Befall dieses Gebietes erklärbar. Die sekundäre Zerstörung der Hypophyse durch eosinophile Granulome der Schädelbasis (96) mit folgendem Diabetes insipidus wurde schon erwähnt. In der Literatur finden sich jedoch weitere Mitteilungen von Diabetes insipidus bei generalisierter eosinophiler Granulomatose, ohne röntgenologisch nachweisbare Veränderungen an der Schädelbasis; es darf angenommen werden, daß sich darunter weitere Fälle von intracerebraler eosinophiler Granulomatose befinden.

Die Seltenheit aller dieser Beobachtungen läßt aber erkennen, daß von einer gesetzmäßigen Beteiligung anderer Organe beim einfachen eosinophilen Granulom des Knochens nicht gesprochen werden kann. An Hand der Behandlungsergebnisse und Untersuchungskontrollen der eigenen Krankheitsfälle konnten keine extraossalen Manifestationen des eosinophilen Knochengranuloms nachgewiesen werden, insbesondere keine Lungenveränderungen. Die Beobachtungen, welche über eindeutige extraossäre Herdlokalisationen berichten, sind entweder der sog. generalisierten eosino-

philen Granulomatose zuzuordnen oder als Übergangsfälle zur Lipoidgranulomatose Hand-Schüller-Christian anzusehen.

XII. Verlauf, Therapie und Prognose

Der Krankheitsverlauf bei den eigenen Patienten zeigte keine besonderen Auffälligkeiten. Die Kranken gaben lediglich eine ziemlich gleichbleibende Schmerzempfindung an der Stelle an, wo das eosinophile Granulom lokalisiert war. Die Therapie bestand bei 5 Patienten ausschließlich in der operativen Entfernung des Herdes in der Form, daß der Knochenrand des Defektes so weit abgetragen wurde, bis überall normal fester Knochen vorlag. Danach erfolgte Verschuß des Defektes durch eine Plastik. Bei 3 Patienten wurde nach operativem Eingriff außerdem eine Röntgen-nachbestrahlung verabreicht. Der postoperative Verlauf gestaltete sich stets komplikationslos. Es stellten sich keine pathologischen Nebenveränderungen heraus, und eventuelle Recidive konnten auch nach Jahren nicht festgestellt werden, so daß die Patienten als geheilt angesehen werden können. Die 8 Fälle stellen somit die Form des isolierten solitären eosinophilen Granuloms dar. Die Entwicklung der Knochenherde erfolgt meist subakut. Die Vorgeschichte ist, sofern eine solche überhaupt erhoben werden kann, meist kurz und wenig aufschlußreich. Allgemeinstörungen treten kaum hervor. Ganz selten findet sich eine wesentlichere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Der Beginn der Erkrankung ist somit bisher noch nicht eindeutig beobachtet worden. Meist weisen örtliche Symptome auf den Prozeß hin, deren Art ausschließlich vom Sitz der Herde bestimmt wird. Vielfach verläuft der Prozeß unauffällig und wird nur durch Zufall entdeckt (z.B. beim Kämmen). An den Extremitätenknochen und besonders bei gelenknaher Lokalisation führen Ermüdungserscheinungen oder statische Beschwerden sowie Bewegungsanomalien (watscheln-der Gang, Schonhaltung usw.) zur Diagnose.

Die Erkrankung nimmt dann in der Regel einen gutartigen Verlauf. Bei ursprünglich solitären Herden erfolgt nach

der Behandlung meist rasche Ausheilung ohne Recidive. Treten die Herde multipel auf, so findet man im allgemeinen einen schubweisen Verlauf: zu Beginn der Erkrankung schießen zahlreiche Herde auf; je länger dann die Krankheit besteht, um so seltener und in um so größeren zeitlichen Abständen kommen neue Knochenherde hinzu. In vielen Fällen ist Spontanheilung beobachtet worden (12, 42 u.a.). Oft erfolgt auch nach einer Punktion bzw. Probeexcision eine spontane Heilung, und gelegentlich genügt der durch eine Spontanfraktur ausgelöste Reiz, um ebenfalls eine Spontanheilung hervorzurufen. Auch wird über Spontanheilungen und Remissionen nach konservativer Behandlung mit hohen Corticosteroiddosen berichtet. Infolge dieser Heilungsmöglichkeiten ohne direkte Behandlung und der nicht immer sicheren Wirksamkeit der therapeutischen Maßnahmen nehmen manche Autoren eine abwartende Haltung ein. Uns scheint jedoch wegen der teilweise raschen Progredienz und weiteren Ausdehnung der Prozesse (evtl. irreversible Schäden bei Herden im Schädelknochen) und des möglichen Eintretens von Spontanfrakturen jedes aktive Vorgehen gerechtfertigt. Recidive sind allerdings durch keine Behandlungsmethode zu vermeiden (20).

Therapeutische Möglichkeiten:

Die häufigste therapeutische Maßnahme ist die operative Entfernung des Krankheitsherdes. Der Excochleation des Granuloms sind allerdings im Bereich der kleineren Knochen Grenzen gesetzt. Deshalb wird dort wie auch an Stellen, an denen operative Maßnahmen nicht durchgeführt werden können, wie z.B. bei Prozessen an der Knochenstruktur innerhalb des Schädels, die ebenso wirksame Strahlentherapie bevorzugt. Die radiologische Behandlung wird von manchen Autoren überhaupt als die Therapie der Wahl empfohlen, da sie schonender ist und gleiche Erfolgsaussichten verspricht wie die chirurgischen Maßnahmen.

Allerdings ist aus diagnostischen Gründen eine Probe-excision bzw. Punktion notwendig. Ist die histologische Untersuchung eindeutig, so können sämtliche anderen Herde primär der Röntgenbestrahlung unterworfen werden.

Schon Jaffé und Lichtenstein fanden die Behandlung mit Röntgenstrahlen wirksam. Sie empfahlen zunächst die Curettagen mit nachfolgender Röntgenbestrahlung. Über die günstige Wirkung der Röntgenstrahlen besteht seitdem bei allen Autoren Einigkeit, obwohl auch Berichte über röntgenresistente Fälle und Recidive nach Röntgentherapie vorliegen (40). Die zur wirksamen Behandlung des eosinophilen Granuloms notwendigen Röntgendosen werden im Schrifttum unterschiedlich angegeben. Zur Röntgenbestrahlung eines Herdes im Knie wurden von Ponseti 1200r, für einen Herd in der Hand 400r und im Fußgelenk 600r angegeben. Skorpil führte die Bestrahlung nach Operation eines paradentären eosinophilen Granuloms mit einer Gesamtdosis von 3600r durch. Ein 15-jähriges Mädchen wurde von Platt und Eisenberg nach Ausräumen eines Herdes im Stirnbein mit täglichen Dosen von 50r bis zu einer Gesamtdosis von 300r bestrahlt. Die Dosierung für die ausschließlich lokale Röntgenbehandlung des eosinophilen Granuloms wird von Platt und Eisenberg für einen Herd im Hinterhauptsknochen mit täglichen oder umtägigen Dosen von 100r bis zu einer Gesamtdosis von 1500r angegeben. In einem anderen Fall bestrahlten sie die Wange wegen eines Herdes im Unterkiefer mit insgesamt 900r, die Frontoparietalgegend mit 800r und mit gleicher Dosis einen Prozeß im Femurhals und in der Gegend der Trochanteren. Talley behandelte Herde eines eosinophilen Granuloms im Schädeldach bei einem 3 1/2-jährigen Jungen mit 50r pro Sitzung und insgesamt 150r erfolgreich. Das paradentäre eosinophile Granulom einer 53-jährigen Frau sprach auf insgesamt 1160r, verteilt auf 6 Fraktionen gut an. Bei einem 3-jährigen Mädchen führten Walthard und Zuppinger nach Aus-

löffeln eines eosinophilen Granuloms in der Beckenschau-
fel von einem vorderen und einem hinteren Feld einstrah-
lend eine Röntgennachbestrahlung mit insgesamt 2000r
durch. Ein eosinophiles Granulom der Tibia wurde von einem
vorderen und hinteren Feld aus mit Einzeldosen von je 300r
innerhalb von 7 Tagen nachbestrahlt. Die gleichen Autoren
bestrahlten ein eosinophiles Granulom des rechten Orbital-
randes bei einem 2-jährigen Knaben mit Einzeldosen von je
50r bis zu einer Gesamtdosis von 350r mit Erfolg. Ein 17-
jähriger Mann wurde zunächst in der Annahme eines malign-
en Tumors des Hinterhauptknochens mit insgesamt 4990r be-
strahlt. 4 1/2 Jahre danach war das eosinophile Granulom
verschwunden, der Knochendefekt nicht mehr sichtbar. Eine
Untersuchung nach 7 Jahren ergab Symptombfreiheit.

In annähernder Übereinstimmung empfehlen Walthard und Zup-
pinger, Töppner sowie Pfeiffer und Buchtala zur radiolo-
gischen Behandlung des eosinophilen Granuloms Einzeldosen
von 150 - 200r und je nach Tiefenlage des Krankheitsher-
des eine Gesamtdosis von 1500 - 2000r. Die Bestrahlung soll
von einem oder wenn möglich von mehreren Feldern unter Tie-
fentherapiebedingungen (180 kV, 10 mA, FHA 40, Filterung
1,0 Cu) bei einer täglichen Fraktionierung erfolgen. Bei
einem operierten Herd im Schädeldach genügt eine fraktio-
nierte Röntgennachbestrahlung von insgesamt 1800r. Bei aus-
schließlicher Bestrahlung von Knochenherden sind Gesamt-
dosen von 2000r erfolgreich. Die Erfahrungen bei der Rönt-
gennachbestrahlung der eigenen Fälle bestätigen diese
Angaben.

Möglicherweise kann die Dosierung durchweg niedriger ge-
halten werden. So verabfolgten Childs und Kennedy insge-
samt nur 600r. Bessere Erfolge werden nach ihren Angaben
bei höherer Dosierung nicht erzielt. Die angegebenen Do-
sierungen - gleich welche Behandlungsmethode angewandt
wird - hemmen nicht die Regeneration des Knochens. In der

Regel setzt im Durchschnitt etwa nach vier Wochen eine rege Knochenregeneration ein. Die endgültige Verkalkung bis zur Intensität des normalen Knochenschattens kann wesentlich längere Zeit beanspruchen.

Um unter dem Herd liegendes Gewebe, wie Hirnsubstanz, Lungengewebe nicht zu belasten, werden Tangentialfelder bevorzugt. Je nach Lokalisation kann auch eine nach der Tiefe rasch abfallende Strahlenqualität angewandt werden. Eine Wachstumsstörung des kindlichen Skeletts ist bei der beschriebenen Dosierung (Bedeutung der Fraktionierung) nicht zu befürchten. Bei Bestrahlung von Knochenherden am kindlichen Kiefer ist allerdings der Operation der Vorzug zu geben. Selbstverständlich ist bei Gonadenbelastung ein Strahlenschutz erforderlich.

Da die Zellelemente des eosinophilen Knochengranuloms sehr strahlensensibel sind, stellt die lokale Röntgentiefenbestrahlung eine sichere Behandlungsmethode dar. So können subjektive Beschwerden schon mit relativ kleinen Dosen beseitigt werden. Dieses oft rasche Verschwinden von Schmerzen und die damit verbundene, röntgenologisch sichtbare Rückbildung des Granuloms sind teilweise so ausgeprägt, daß daraus diagnostisch verwertbare Hinweise gewonnen werden können.

Prognose:

Die Prognose dieses Krankheitsbildes ist grundsätzlich gut. Die Knochendefekte heilen in der Regel restlos ab. Jedoch kann durch die granulomatöse Wucherung ein örtlicher Druck, besonders auf Teile des ZNS, entstehen und manchmal irreparable Schäden verursachen. Dicht unter der Haut am Schädel und an der Rippe gelegene eosinophile Granulome können die Haut perforieren und Fisteln bilden. Green und Farber berichten über den Verlust von Zähnen bei einem Herd in der Mandibula und über Wirbelsäulendeformität nach einem Herd in einem Wirbelkörper.

Recidive sind immer möglich. Bei älteren Leuten ist die Recidivneigung offenbar geringer (20). Pfeiffer konnte beobachten, daß die Erkrankung bei jüngeren Kindern stürmischer verlief, die Abheilungsperiode verlängert war und nicht so günstige Endergebnisse brachte wie bei den anderen Patienten. Demnach wird die Prognose unter anderem von der Proliferationstendenz des spezifischen Granulationsgewebes bestimmt. Die Tatsache, daß die Proliferationstendenz im frühkindlichen Alter am stärksten ausgeprägt ist, dürfte die schlechtere Prognose für diese Altersgruppe erklären.

XIII. Ätiologie

Obwohl die Morphologie und das ganze Krankheitsbild des eosinophilen Granuloms nach dem Skizzierten als abgerundet und scharf umrissen gelten muß, liegt seine Ätiologie noch im dunkeln. Es herrscht noch nicht einmal Einigkeit in der Grundauffassung des Prozesses, nämlich ob es sich dem Wesen nach um ein entzündliches Geschehen oder um eine gutartige Geschwulstbildung handelt. Die formalgenetische Basis des Krankheitsgeschehens bildet die retikuluzellige Proliferation. Damit ist die Frage nach der Ursache dieser hyperplastischen Gewebsreaktion verbunden.

Für eine infektiöse Ursache sprechen folgende Erscheinungen:

1. Die auffälligen osteolytischen Prozesse des eosinophilen Granuloms wurden erst seit etwa 1940 häufiger beobachtet. Das Krankheitsbild muß wohl früher extrem selten gewesen sein, da auf Grund des charakteristischen Befundes nicht anzunehmen ist, daß es übersehen wurde. Diese Schwankung der Häufigkeit der Erkrankung in Abhängigkeit zur Zeit ist typisch für Krankheiten infektiöser Natur.
2. Der mitunter schubweise Verlauf spricht ebenfalls für ein infektiöses Geschehen.
3. Das feingewebliche Bild mit der histiozytären Reaktion, den herdförmigen Ansammlungen der eosinophilen Leukozyten zu Mikroabszessen, mit lymphozytären und plasmacellulären Infiltrationen, gelegentlichen Nekrosen und Phagocytosevorgängen.

Bisher konnten entgegen diesen Beobachtungen weder Bakterien noch Viren sowohl im Punktatmaterial als auch im Schnittpräparat oder durch Kulturen und Tierpassagen nachgewiesen werden, so daß die Möglichkeit eines infektiösen Agens als Ursache des eosinophilen Granuloms offen bleiben muß.

Für eine lokale Toxinschädigung oder eine allergische

Reaktion, die infolge der Vorherrschaft der Eosinophilen im Granulom angenommen werden könnte, lassen sich bisher keine Beweise erbringen. In diesem Zusammenhang wurde immer wieder die Bedeutung der Askaridiasis diskutiert. Aber alle Untersuchungen auf Askariden oder andere Wurmparasiten haben zu keinem Erfolg geführt. Stuhluntersuchungen auf Wurmeier waren ständig negativ. Lediglich in einem Fall von Walthard und Zuppinger fanden sich Trichocephaluseier im Stuhl. Da die Krankheit bevorzugt im Kindesalter auftritt und in dieser Altersgruppe eine massive Verbreitung der Askarideninfektion zu verzeichnen ist, müßte das eosinophile Granulom auch wesentlich häufiger auftreten.

Die Hypothese einer Infektion würde einige Besonderheiten des Krankheitsbildes verständlich machen; es müßten aber noch Faktoren eine Rolle spielen, die die Altersdisposition, die unterschiedlichen Verlaufsformen, die Recidivneigung usw. befriedigend erklären könnten. So spricht vieles dafür, daß die Ätiologie polygenetischer Natur ist, wobei immer der gleiche Vorgang zugrunde liegt: eine reaktive, durch exogene Ursachen ausgelöste Granuloretikuloze des Knochenmarkretikulums.

Kurz sei noch auf die Bedeutung eines Trauma für die Entstehung eines eosinophilen Granuloms eingegangen. Wie in den eigenen Fällen 3 und 7 ist auch in zahlreichen Fällen der Literatur ein Trauma der Entwicklung des eosinophilen Granuloms vorausgegangen, wobei letzteres sich an der verletzten oder aber auch einer benachbarten Stelle in einem verschieden langen Zeitintervall entwickelte. Sicher spielt das Kausalitätsbedürfnis der Patienten eine Rolle, wenn in der Anamnese ein Trauma vorausgegangen ist; oft waren die mitgeteilten Traumen jedoch so erheblich und die Übereinstimmung der Lokalisation bei kurzer Zwischenzeit klar ersichtlich, daß sich ein Zusammenhang nicht ohne weiteres ablehnen läßt (2, 6, 7, 42, 83, 91, 92, 93, 109). Nach

dem, was über Morphologie und Ätiologie des eosinophilen Granuloms gesagt wurde, ist eine rein traumatische Genese nicht möglich, zumal die Herde teilweise multipel auftreten und nicht immer ein Trauma vorausgeht. Als auslösendem und lokalisierendem Faktor muß man dem Trauma jedoch eine gewisse Bedeutung zubilligen. Vielleicht findet hier die häufigere Erkrankung des männlichen Geschlechts eine Erklärung.

XIV. Die nosologischen Beziehungen des eosinophilen Granuloms der Knochen

Über die nosologische Stellung des eosinophilen Granuloms besteht bei der Unkenntnis der ätiologischen Faktoren wenig Klarheit. Von vielen Autoren - vornehmlich aus dem angloamerikanischen Sprachraum - wird die Ansicht vertreten, daß es sich bei dem eosinophilen Knochengranulom nicht um eine Krankheit *sui generis*, sondern um eine besondere Verlaufsform einer Erkrankung handelt, die in die Gruppe der granulären systematisierten Retikuloendotheliosen einzuordnen sei. Von ganz besonderer Bedeutung ist daher naturgemäß die Frage geworden, welche Beziehungen zwischen dem eosinophilen Granulom und der Hand-Schüller-Christianschen sowie der Abt-Letterer-Siweschen Erkrankung bestehen. Bei allen drei Krankheiten wird gleicherweise als Ausgangsmatrix eine Retikulumzellwucherung beobachtet.

Bei der Lipoidgranulomatose Hand-Schüller-Christian entstehen in den gleichen Prädilektionsstellen wie beim eosinophilen Granulom Granulationsgeschwülste von retikulo-histiozytärem Aufbau mit echten Schaumzellen, in denen reichlich Cholesterin und Cholesterinester gespeichert sind. Durch Ablagerung der Granulationsmassen in der vorderen Schädelgrube und Orbita kommt es oft zu Exophthalmus, Diabetes insipidus und manchmal zu einer hypophysären Fettsucht und zu Wachstumsstörungen. Ferner finden sich Herde in der Haut, im Magen-Darmtrakt und im Nervensystem. Dazu beobachtet man häufig Zahnfleischeiterungen, Hautveränderungen als seborrhoisches Ekzem und Purpura sowie Lymphknotenveränderungen (139). Die meisten Fälle betreffen die Kindheit und das jugendliche Alter; das männliche Geschlecht überwiegt. Bei der Lipoidgranulomatose ist eine konstante Hypercholesterinämie in über 50 % vorhanden. In Frühfällen können die Lipoid einlagerungen fehlen. Es sind auch Fälle bekannt, wo Eosinophilie

in den Geschwülsten sowie im Blute bestehen (16, 130). Nach Thannhauser und Letterer handelt es sich bei der Hand-Schüller-Christian-Krankheit um eine generalisierte Störung im intracellulären Lipoidhaushalt des retikuloendothelialen Systems. Der Verlauf ist mehr chronisch, die Mortalität beträgt 30 %.

Die akute Retikuloendotheliose nach Abt-Letterer-Siwe befällt ausschließlich Säuglinge und junge Kinder und endet innerhalb weniger Wochen oder Monate unter dem Bild einer Sepsis tödlich. Im Vordergrund der Krankheitssymptome stehen generalisierte Lymphknotenschwellungen mit Hepatosplenomegalie; Fieber und eine progressive sekundäre Anämie kommen hinzu. Es entwickeln sich makulopapulöse Hauteffloreszenzen und Zeichen einer hämorrhagischen Diathese. Häufig finden sich infiltrative netzförmige Lungenveränderungen. Histologisch handelt es sich um eine diffuse und herdförmige hyperplasieogene Wucherung großer Retikulumzellen, die im Plasma kein Lipoid enthalten. Befallen sind besonders Milz, Leber, Lymphknoten, Haut und Knochenmark. Sog. Zwischenformen zur Hand-Schüller-Christianschen Erkrankung mit Knochengranulomen oder beginnender Cholesterinspeicherung sind beschrieben worden, so daß vielfach angenommen wird, daß die Abt-Letterer-Siwesche Krankheit das Anfangsstadium der Hand-Schüller-Christianschen Erkrankung sei (z.B. 25). Wegen des äußerst schnellen Verlaufs mit letalem Ende könne sich das morphologische Bild nicht weiterentwickeln (26).

Auf Grund dieser bunten Vielfalt der Krankheitszeichen und der teilweisen Überschneidung der einzelnen Krankheitsformen sind viele Hypothesen hinsichtlich der Beziehungen zwischen den drei Krankheitsbildern entwickelt worden. Grundsätzlich stehen sich drei Auffassungen gegenüber:

1. Die unitarische Auffassung besagt, daß die Abt-Letterer-Siwesche Krankheit, die Hand-Schüller-Christian-Krankheit und das eosinophile Granulom Ausdruck einer und derselben Grundkrankheit seien, daß sich diese aber verschieden determiniert je nach dem Lebensalter, in dem sie zum Durchbruch kommt: Säuglinge sind für die maligne Abt-Letterer-Siwesche Erkrankung anfällig; im Kleinkindesalter tritt die Hand-Schüller-Christian-Krankheit gehäuft auf, während das eosinophile Granulom eine Erkrankung der späteren Kindheit und des Erwachsenenalters ist. Diese pathogenetische Einheitstheorie hält das eosinophile Granulom für die monosymptomatische Form einer systematisierten retikulo-granulomatösen Störung im Sinne der Lipoidgranulomatose. Wechseln die Symptome dieses Grundleidens, dann geschieht dies in vier feingeweblichen Phasen, die altersspezifische Verlaufsformen darstellen:
- a) Die hyperplastische proliferative, retikulozytäre Phase; sie entspricht der Abt-Letterer-Siwe-Krankheit (schwerste, letale Form). Da die Kleinstkinder dieses Stadium nicht überstehen, können sich die späteren Phasen gar nicht mehr ausbilden.
 - b) Die granulomatöse Phase mit eosinophilen Zellen, Makrophagen und Riesenzellen; sie entspricht dem eosinophilen Granulom (gutartige Form).
 - c) Die xanthomatöse Phase mit Lipoidspeicherung in Schaumzellen; sie entspricht der Hand-Schüller-Christianschen Erkrankung (chronische Form).
 - d) Die fibröse Phase = Heilphase.

Nach der unitarischen Auffassung wäre an sich nicht von Krankheiten, sondern von verschiedenen Manifestationsformen einer einheitlichen Krankheit zu sprechen. Diese Theorie stützt sich hauptsächlich auf den gelegentlich in der Literatur beschriebenen Übergang der einen Krankheitsform in eine von den beiden anderen und auf sog. Grenzfälle, die sich nicht eindeutig einordnen lassen (6, 25, 61, 73, 97).

2. Die trinitarische Auffassung erblickt in den drei Krankheitsformen drei verschiedene Krankheitsarten, ohne daß in der Auffassung vom Wesen der einzelnen Krankheiten Übereinstimmung herrscht. Letterer hält z.B. die Hand-Schüller-Christian-Krankheit für eine primär entzündliche Granulomatose mit sekundärer Lipoidspeicherung (43, 45, 46, 66, 67, 132).

3. Nach der dualistischen Auffassung ist das eosinophile Granulom von der Abt-Letterer-Siweschen und der Hand-Schüller-Christianschen Erkrankung zu trennen, da es einen absolut benignen Verlauf im Gegensatz zur unsicheren Prognose der anderen beiden Krankheiten zeigt. Nach dieser Theorie lassen sich Übergangsformen keineswegs immer in so klarer Form erweisen, daß eine Identität des eosinophilen Granuloms mit der Hand-Schüller-Christian-Krankheit oder der Abt-Letterer-Siwe-Krankheit angenommen werden muß; das Bild des eosinophilen Granuloms ist in vielen Fällen ein wohl umrissenes (8, 106, 126).

Von dem Extrem, die drei genannten Krankheiten als Varianten einer gemeinsamen Grundstörung anzusehen, bis zu der Auffassung, daß das eosinophile Granulom eine völlig eigenständige Krankheit sei, sind alle Möglichkeiten diskutiert worden. In diesem Zusammenhang sei ein Satz von Pascal zitiert: "Wenn man einem anderen zeigen will, daß er sich irrt, dann muß man darauf achten, von welcher Seite er die Sache sieht; denn meistens ist sie von dieser Seite gesehen wahr; man muß ihm diese Wahrheit zugeben und dann erst zeigen, von welcher Seite her gesehen sie falsch ist". Nach den eigenen Untersuchungsbefunden handelt es sich beim eosinophilen Granulom der Knochen um ein klinisch und anatomisch festumrissenes Krankheitsbild. Die nosologische Einordnung hängt davon ab, welchen Kriterien der Vorrang gegeben wird:

A) Der vorwiegend vom morphologischen Standpunkt her

begründeten Zuordnung des eosinophilen Granuloms zu den systematisierten Retikulosen kommt insofern einige Berechtigung zu, als es sich bei allen drei Krankheitsprozessen um primär retikulumzellige Proliferationen handelt. Aber schon im geweblichen Gesamtablauf ergeben sich Unterschiede: während beim eosinophilen Granulom die Differenzierung des retikulumzelligen Grundgewebes zu granulomatösen Formen schon während der Proliferationsphase offenbar wird und bald das morphologische Bild beherrscht, erfolgt die "Ausreifung" des Granulationsgewebes beim Hand-Schüller-Christian-Typ langsam und nicht so ausgeprägt; bei der Abt-Letterer-Siwe-Krankheit kommt es nicht oder nur selten zur Bildung von Granulationsgewebe. Das Vorkommen von Schaumzellen in den eosinophilen Granulomen beweist in keiner Weise das Bestehen eines Krankheitsprozesses im Sinne einer Lipoidspeicherkrankheit wie des Hand-Schüller-Christian-Typs. Dies um so weniger, als die gespeicherten Fette fast ausnahmslos Neutralfette sind und unter den gleichen Bedingungen in den histiozytären Elementen des Granulationsgewebes eines chronischen Abszesses oder einer Actinomykose auftreten. Zeichen einer systematisierten intracellulären enzymatischen Stoffwechselstörung fehlen beim eosinophilen Granulom.

Die Einheitstheorie könnte zu der sicher nicht richtigen Auffassung führen, daß ein gleiches Agens nur graduell verschiedene Reaktionen des Retikulums hervorruft und die genannten "Retikulosen" also eine nosologische Einheit darstellen. Die hyperplastische Gewebsreaktion ist aber im Grunde ein völlig unspezifischer Prozeß, der nicht als Beweis für die Identität der Krankheitsbilder angesehen werden kann. Die Retikulumzellen vermögen auf Reize differenter Natur nur gleichartig zu reagieren. Die spätere Differenzierung zu den jeweiligen geweblichen Charakteristika der drei genannten Krankheiten kann durchaus auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein, so daß die

morphologische Ähnlichkeit dieser Erkrankungen lediglich darin besteht, daß es sich zunächst um lokalisierte oder auch systematisierte Retikulumzellwucherungen handelt. Im ausgeprägten Krankheitsstadium erlauben die jeweils spezifischen retikulumzelligen Proliferationen eine Unterscheidung der drei Erkrankungen, und es kann von einem jeweils charakteristischen histologischen Bild gesprochen werden.

B) Vom ätiologischen Standpunkt aus ist eine Einordnung des eosinophilen Granuloms noch nicht möglich. Die Vermutung, daß es sich um eine Infektionskrankheit handelt, hat viel für sich. Doch ist die Möglichkeit einer polygenetischen Ätiologie zu berücksichtigen.

C) Unter klinischen Gesichtspunkten ergeben sich Unterschiede in der Symptomatik, im Verlauf und in den Therapiemöglichkeiten, so daß dem eosinophilen Granulom von der Klinik her ebenfalls eine Sonderstellung zukommt. Daran ändert auch die Tatsache nichts, daß das eine oder andere Symptom auch gelegentlich bei der Hand-Schüller-Christian- bzw. der Abt-Letterer-Siwe-Krankheit auftreten kann, wie z.B. ein eosinophiles Granulom bei entsprechendem Sitz das zur Handschen Krankheit gehörige Symptom eines Diabetes insipidus hervorrufen kann. Die Klassifizierung kann infolgedessen im Einzelfall manchmal Schwierigkeiten bereiten. Da es aber lokalisiert bleibt, keinerlei Tendenz zu einer generalisierten Systemerkrankung aufweist und prognostisch gutartig ist, sollte man das eosinophile Granulom klinischerseits von der Hand-Schüller-Christianschen und der Abt-Letterer-Siweschen Krankheit trennen.

Die im Rahmen der unitarischen Auffassung angegebene Altersdisposition der einzelnen Krankheiten läßt sich nicht aufrechterhalten, da nach Durchsicht der Literatur sich die Kurven der Altersaufgliederung zum mindesten bei der

Handschen Lipoidgranulomatose und beim eosinophilen Granulom gleichen.

Solange die Frage einer exogenen Ätiologie ungeklärt ist, scheint es mir somit sinnvoll, die Verschiedenheiten der einzelnen Krankheitsbilder herauszustellen, zumal der Beweis für eine Zugehörigkeit des eosinophilen Granuloms zu den systematisierten Retikulosen bisher noch nicht erbracht ist.

XV. Zusammenfassung

Die Beobachtung und Behandlung von 8 Patienten, die an histologisch gesichertem eosinophilen Knochengranulom erkrankt waren, gaben Gelegenheit, Verlauf, Prognose, klinische Symptomatologie, histologisches Bild und Röntgenmorphologie dieser relativ seltenen Erkrankung zu studieren. Unter Berücksichtigung der im Schrifttum von anderer Seite niedergelegten Beobachtungen wird eine zusammenfassende Darstellung gegeben.

Das eosinophile Granulom ist eine sich am Skelettsystem manifestierende Erkrankung mit gutartigem Verlauf. Das aus Wucherungen der Retikulumzellen des Marks entstehende Granulationsgewebe führt zu umschriebenen uni- bzw. multilokulären osteolytischen Herden. Die Erkrankung bevorzugt das Kindes- bzw. Jugendalter, wobei das Kleinkind eine besondere Disposition aufweist. Von allen Knochen des Skelettsystems werden die platten Schädelknochen bevorzugt befallen. Die feingewebliche Struktur ist charakterisiert durch die Proliferation retikulo-histiozytärer Zellen und das Auftreten von eosinophilen Leukozytenansammlungen. Das histologische Bild wird durch weitere Veränderungen vervollständigt, die den Eindruck einer spezifischen Gesamtreaktion vermitteln, so daß die Diagnose eindeutig gestellt werden kann.

Röntgenologisch ist die rasch fortschreitende Osteolyse charakteristisch. Dennoch gibt es keine spezifische Röntgenmorphologie, so daß in jedem Falle eine feingewebliche Untersuchung zur Klärung der Diagnose angestrebt werden sollte.

Während das klinische Bild im allgemeinen sehr symptomarm verläuft, macht das Schädelgranulom gelegentlich von dieser Regel eine Ausnahme. Infolge sekundärer Beeinträchtigung benachbarter Nerven- bzw. Sinnesorgane können

im Einzelfall recht variable neurologische Komplikationen auftreten: Kleinhirnbrückenwinkelsymptome mit Hirndruckerscheinungen, Facialis-, Acusticus- und Vestibularisschäden, Diabetes insipidus.

Die Behandlung kann chirurgisch-konservativ oder nach histologischer Sicherung eine Röntgenbestrahlung sein. Die Strahlentherapie stellt eine außerordentlich sichere therapeutische Maßnahme dar, weil die Zellelemente des eosinophilen Knochengranuloms sehr strahlensensibel sind. Die zumeist vorhandenen Schmerzen lassen unter der Strahlentherapie rasch nach, und es gelingt, die Gefahr einer Spontanfraktur bei statisch belasteten Skelettabschnitten abzuwenden. Die einherdigen Herde bei den eigenen Patienten blieben nach operativer Beseitigung (in 3 Fällen Röntgennachbestrahlung) geheilt. Es gibt auch Spontanheilungen.

Hinsichtlich der Zuordnung des eosinophilen Granuloms zu den systematisierten Retikulosen, die manche Autoren befürworten, ist bei Abwägung aller Kriterien z.Z. noch keine endgültige Aussage zu machen. Es handelt sich bei diesem Krankheitsbild um ein klinisch und anatomisch fest umrissenes Syndrom wahrscheinlich infektiöser, möglicherweise polygenetischer exogener Ätiologie, dessen nosologische Einordnung zukünftigen Untersuchungen in ätiologischer Hinsicht vorbehalten bleiben muß.

Röntzenologische Abbildungen zu den einzelnen
Fällen

Die Beschreibung der jeweiligen Röntzenbefunde
ist in dem Kapitel Kessuistik enthalten.



Abb.1 zu Fall 1; am 11.4.64

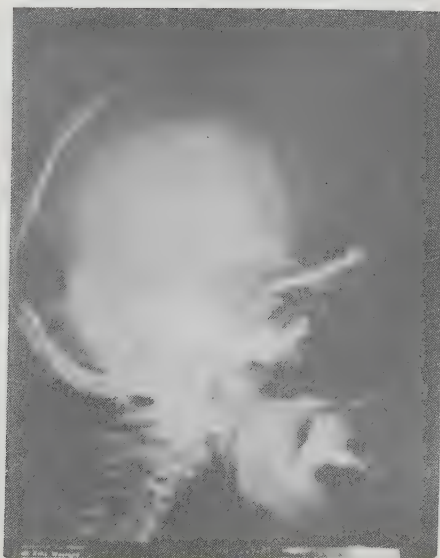


Abb.2 zu Fall 2; am 2.2.61

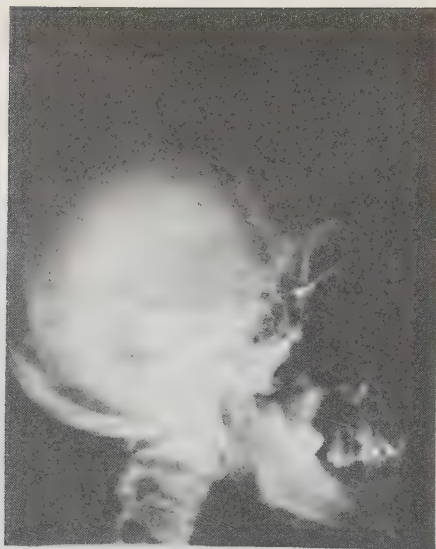


Abb.3 zu Føll 2; am 18.3.69

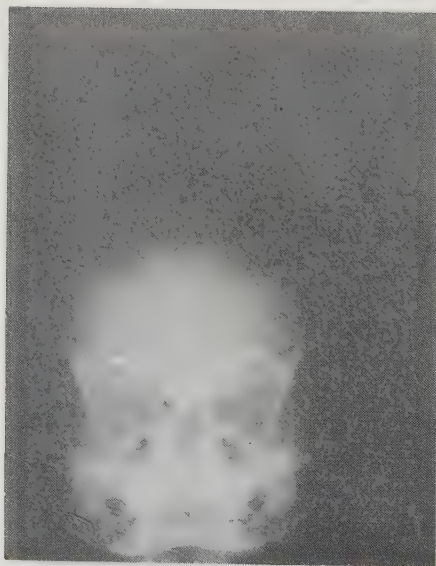


Abb.4 zu Føll 3; am 14.3.57



Abb.5 zu Fall 3; am 20.5.67

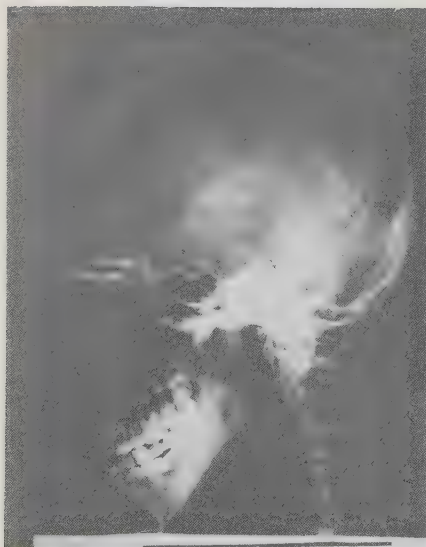


Abb.6 zu Fall 4; am 27.10.67

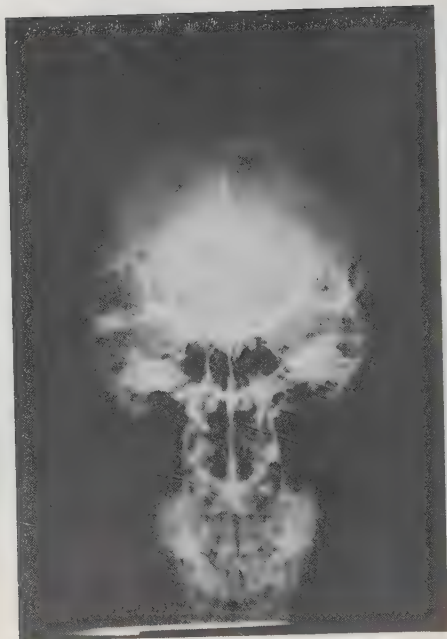


Abb. 7 zu Fall 4; am 27.10.67

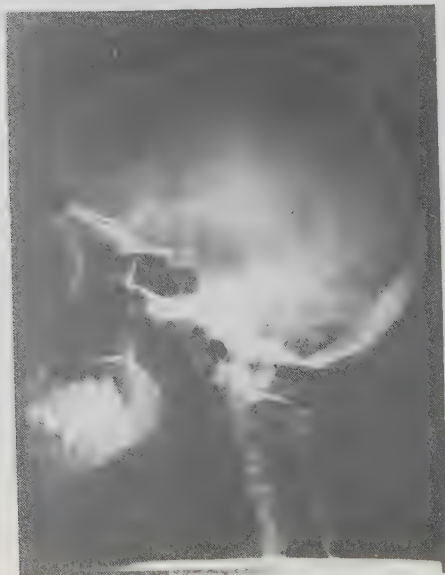


Abb. 8 zu Fall 4; am 18.3.69

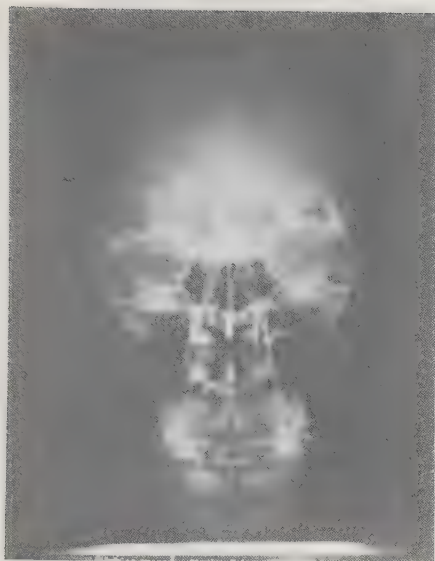


Abb.9 zu Fall 4; am 18.3.69

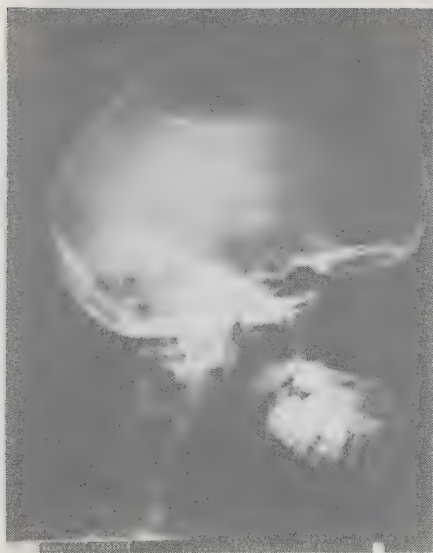
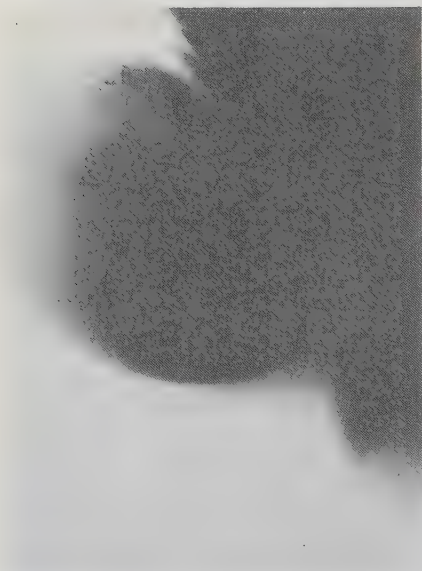


Abb.10 zu Fall 5; am 11.8.61



Abb.11 zu Fall 5; am 27.7.60



.12 zu Fall 5; am 27.7.60



am 3.7.58. Siegel, Paul in

Abb.13 zu Fall 6; am 3.7.58

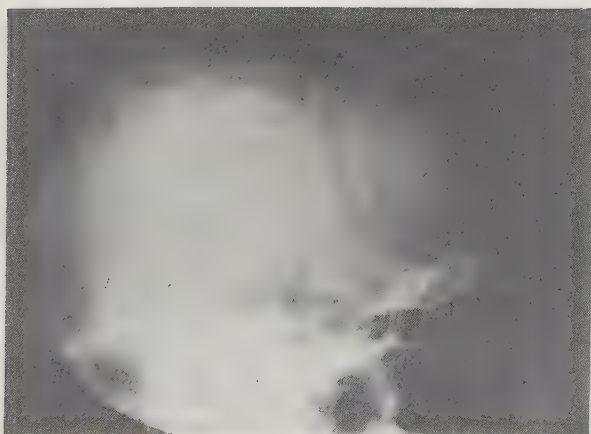


Abb.14 zu Fall 6; am 3.7.58

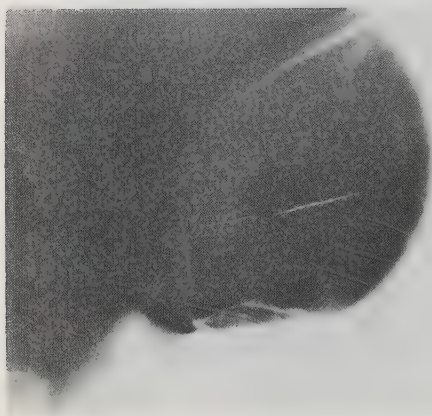


Abb.15 zu Fall 8; am 2.11.66

XVI. Literaturverzeichnis

1. Kettler: Lehrbuch der speziellen Pathologie, Berlin 1966
2. Taratynow, N.: Frankf.Zschr.Path. 15 (1914), 284
3. Schulze, E. u. E. Schnepfer: Strahlentherapie 132 (1967)
4. Thannhauser, S.J.: J.Amer.Med.Ass. 134 (1947), 1437
5. Pelcé u. Manot: Bull.Soc.méd.hôp.Paris III/372 (1939), 55
6. Farber and Green: Amer.J.Path. 17 (1941), 625
7. Otani, A. and J.C. Ehrlich: Amer.J.Path. 16 (1940), 479-490
8. Lichtenstein, L. and H.L. Jaffé: Amer.J.Path. 16 (1940), 595-604
9. Töppner, R.: Strahlentherapie 88 (1952), 362
10. Beck, W.: Virchows Arch. 311 (1944), 569
11. Schairer, E.: Zbl.allg.Path. 71 (1938), 113
12. Schenk zu Schweinsberg, H.G.: Mschr.Kinderhk. 97 (1950), 409
13. Hadders, H.N.: Eosinophil Granuloom van het Skelet. Van Gorcum and Lomp. N.V. 1948, Groningen
14. Schinz, Baensch, Friedl u. Uehlinger: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, Stuttgart 1950
15. Walthard, B. u. A. Zuppinger: Schweiz.med.Wschr. (1949), 618
16. Henschen, F.: Schweiz.med.Wschr. 1943, 451
17. Engelbreth-Holm, J. u. G. Teilum: Acta med.Scand., Stockholm, 118 (1944), 292
18. Skorpil: Parodontologie I (1947), 42
19. Dalicho: Ftschr.Röntgenstrahlen 74 (1951), 726
20. Ponseti, I.: J.Bone and Joint Surg. 30 A (1948), 811
21. Platt, J.L. and R.J. Eisenberg: J.Bone and Joint Surg. 30 A (1948), 761
22. Talley, D.B.: J.Oral Surg. 6 (1948), 303
23. Meinertz: Bruns' Beitr.klin.Chir. 181 (1950), 187
24. Ceelen: Dtsch.med.Wschr. 59 (1933), 680
25. Walgren: Amer.J.Dis.Child.60 (1940), 471
26. Guizetti: Virchows Arch. 282 (1931), 194
27. Winkler, L.: Bruns' Beitr.klin.Chir. 183 (1951), 371
28. Lewis, G.M.: Arch.Dermat.Syph. 55 (1947), 176

29. Ahlström u. Wehlin: Acta radiol., Stockholm, 24 (1943), 67
30. Mallory, T.B.: New England J.Med. 227 (1942), 955-960
31. Wheeler, M.: Amer.J.Ophth. 29 (1946), 980
32. Bailey and Freis: J.Amer.Dent.Ass. 31 (1944), 91
33. Osborne, R.L.: Arch.Neurol.Psych. 51 (1944), 452
34. Gedigk, P., H. Bechtelsheimer u. H. Koch: Med.Welt (1964), II, 2699
35. Bartels: J.Practiciens 12 (1950), 153
36. Beikert, P. u. L. Weissbecker: Zschr.klin.Med. 148 (1951), 589-596
37. Ackermann, A.J.: Amer.J.Roentgenol.Radiol. 58 (1947), 733
38. Dill, J.L. and J. Lewis: J.Otol. 57 (1948), 531
39. Thoma, K.H.: Amer.J.Orthodont.Oral Surg. 29 (1943), 641
40. Pfeiffer, J.: Strahlentherapie 126 (1965), 42
41. Finzi, O.: Minerva med. 9 (1929), 239
42. Mignon, F.: Fortschr.Röntgenstr. 42 (1930), 749
43. Letterer, E.: Allg.Path.u.path.Anat.der Lipoidosen, Verh. d. Ges. f. Verdgs- u. Stoffwechselkrkh. Stuttgart 1939; Ärztl.Forschg. 2 (1948), 137; Dtsch.med.Wschr. (1948), 147
44. v. Albertini, A.: Histol.Geschwulstdiagnostik, Stuttgart 1955
45. Fresen, O.: Verh.Dtsch.Ges.Path. 37 (1954), 26
46. Güthert, H.: Zbl.allg.Path. 89 (1953), 388
47. Buchtala, V.: Strahlentherapie 87 (1952), 154
48. Farinacci, C.F., H.C. Jeffrey and R.W. Lackey: U.S.Arm.Forc.Med.J. 2 (1951) 1085
49. Kothé, W.: Fortschr.Röntgenstr. 79 (1953), 453
50. Hill, R.M.: Brit.J.Surg. 37 (1949), 69-76
51. Weinstein, A., Francis, H.C. Sproffkin: Arch.Int.Med. 79 (1947), 176-184
52. Hellner, H.: Bruns'Beitr.klin.Chir. 181 (1950), 163
53. Schafer, E.L.: Amer.J.Path. 25 (1949), I, 49
54. Georgsson, G. u. W. Wessel: Virchows Arch.path.Anat. 343 (1967), 177-188
55. Ritter, R.J.jr.: Cancer, Philadelphia, 19 (1966), 1155

56. Frühling u. Mitarb.: C.R.Soc.Biol., Paris, 155 (1961), 1560
57. Markart, J.: Frankf.Zschr.Path. 76 (1967), 157
58. Kutscher u. Vrla: Klin.Wschr. 27 (1949), 369
59. Müller, G.: Frankf.Zschr.Path. 73 (1964), 245
60. Kluge: Klin.Wschr. 41 (1963), 554
61. Feyrter: Medizinische II (1955), 1019
62. Falk u. Pretl: Helvet.paediatr.acta 5 (1950), 229
63. Liebe, S.: Kinderärztl.Praxis 8 (1937), 370
64. Bartels: Pract.Otol.Rhinol.Laryngol. 12 (1950), 153
65. Parkinson: Brit.Med.J. No 4614 (1949), 1029
66. Arnold: Arch.Kinderhk. 132 (1944), 41
67. Weber: Verh.Dtsch.Ges.Path. Hannover (1951), 264
68. Feyrter: Virchows Arch.path.Anat. 327 (1955), 643
69. Ruckensteiner, E.: Radiol.Austriaca XI (1961), 191
70. Curtis, A.L. and E.P. Cawley: Arch.Dermat. 55 (1947), 810
71. Kendrick, J.I. and J.B. Woodruff jr.: Cleveland Clin. Quart. 15 (1948), 26
72. Hansen, P.B.: Acta radiol., Stockholm, 32 (1949), 89
73. Denys u. Hallet: Arch.franç.pédiatr. 17 (1960), 1043
74. Arcomano, Barnett and Wunderlich: Amer.J.Roentgenol. 85 (1961), 663
75. Obermann, H.A.: Pediatrics 28 (1961), 307
76. Jaraus: Mschr.Kinderhk. 108 (1960), 501
77. Müller, G., F. Lindlar u. H. Arras: Frankf.Zschr. Path. 73 (1964), 245
78. Mertens, H.G. u. K. Ullerich: Nervenarzt 25 (1954), 97
79. Childs and Kennedy: Radiology 57, 5 (1951), 653
80. Babel, J.: Ophthalmologica, Basel, 120 (1950), 61
81. Beller and Kornblueth: Brit.J.Ophthalm. 35 (1951), 220
82. Campbell-Wilder, H.: Transact.Amer.Ophthalm.Soc. 63 (1945), 323
83. Ferrante u. Moro: Ann.Ottalm. 77 (1951), 193
84. Gross and Jacox: Amer.J.Med.Sc. 203 (1942), 673
85. Schuknecht, H.F. and H.B. Perlman: Ann.Otol. 57 (1948), 643
86. Benedict and Knight: Arch.Ophthalm. 52 (1923), 582
87. Fasiani: Minerva chir., Torino, 1946, 14

88. Shoda: Graefes Arch.Ophth. 116 (1926), 327
89. Krümmel: Klin.Mbl.Augenhk. 117 (1950), 620
90. Love, F.M. and G.J. Fashena: J.Pediatr. 32 (1948), 46
91. Beneke, R. u. A. Stieda: Arch.klin.Chir. 159 (1930), 361
92. Pierangeli: Otol.ecc.ital. 18 (1949), 12
93. Steltzner, F.: Zbl.Chir. 75 (1950), 846
94. Goodhill, V.: Laryngoscope No I, 60 (1950)
95. Rossenbeck, H.G.: Frankf.Zschr.Path. 77 (1967), 67
96. Dumermuth, G.: Helvet.paediatr.acta 13 (1958), 15
97. Hellner, H.: Die Knochengeschwülste. Springer. Heidelberg 1950
98. Hellner, H. u. H. Poppe: Röntgenologische Differentialdiagnose der Knochenerkrankungen. Stuttgart 1956
99. Natali, Cl.: Frankf.Zschr.Path. 47 (1934), I
100. Masshoff, W.: Beitr.path.Anat. 110 (1949), 544
101. Löhr, W.H.: Amer.J.Roentgenol. 568 (1947), 57
102. Compere, E., M.B. Johnson and Coventry: J.Bone Surg. 36 (1954), 969
103. Babel, J.: Schweiz.med.Wschr. 116 (1951), 5
104. Harnisch, H. Dtsch.zahnärztl.Zschr. 9 (1954), 372
105. Kierland, R.B., J.G. Epstein and W.E. Weber: Arch. Dermat. 75 (1957), 45
106. Lichtenstein, L. and H.C. Jaffé: J.Bone Joint Surg. 46 A (1964), 76
107. Müller, D.: Fortschr.Neurol.Psychiat. 31 (1963), 225
108. Panscherewski, T. u. A. Koch: Arch.klin.exp.Derm. 209 (1959), 206
109. Schairer, E.: Dtsch.Zschr.Chir. 258 (1944), 637
110. Uehlinger, E.: Das eosinophile Knochengranulom. In: Handbuch der gesamten Hämatologie, Bd. 4. Hrsg. Heilmeyer, L. u. A. Hittmair, München, Berlin: Urban & Schwarzenberg 1963
111. Santelmann, Th. u. H. Girgensohn: Arch.Kinderhk. 152 (1956), 40
112. Pliess, G.: Verh.Dtsch.Ges.Path. 35 (1951), 261
113. Siwe, St.A.: Zschr.Kinderhk. 55 (1933), 212
114. Scheibner, H.: Zschr.Orthop. 79 (1950), 731
115. Pretl, K.: Wien.klin.Wschr. 62 (1950), 841

116. Hild u. Zetler: Arch.exper.Path.Pharmak.
117. Wassmund, M. u. H.E. Anders: Wschr.Zahnkhk. 48 (1952), 157
118. Mercer, J.O.: New Zealand Med.J. 44 (1945), 320;
Ref. in Radiol. 47 (1946), 540
119. Wellensiek, K.: J.Dent.Res. 25 (1946), 261
120. Salman, I. u. C.G. Darlington: J.Orthodont.Oral Surg. 31 (1945), 89
121. Dundon, C.C., H.A. Williams and T.C. Laipply: Radiol. 47 (1946), 433
122. Weisenzang, C.: Le granulome des os. Thèse Paris, 1951
123. Hatcher, C.H.: Arch.Path. 30 (1940), 828
124. Garsche, R.: Arch. Kinderhk. 145 (1952), 115
125. Frischknecht, W.: Helvet.paediatr.acta 4 (1949), 144
126. Jaffé, H.L. u. L. Lichtenstein: Arch.Path. 37 (1944), 99
127. Skorpil, F.: Schweiz.Zschr.Path. 3 (1946), 233
128. Pinkus, H., L.A. Copps, St. Custer u. St. Epstein: Amer.J.Dis.Child. 77 (1949), 503
129. Thannhauser, S.J.: Arch.Int.Med. 80 (1947), 283
130. Green, W.T. u. S. Farber: J.Bone Joint Surg. 24 (1942), 499
131. Ratzenhofer: Verh.Dtsch.Ges.Path., Hannover 1951
132. Pließ, G.: Verh.Dtsch.Ges.Path. 35 (1952), 261
133. Cathala, J., P. Auzépy et J. Hervé: Arch.franç. pédiatr. 9, 4 (1952)
134. Krüger, G.O., L.E. Prickman and D.G. Pugh: Oral Surg., Med.Path. 2 (1949), 777
135. Vittali, H.-P.: Münch.med.Wschr. (1963), 514
136. Cobane, J.H., C.L. Straith and H. Pinkus: Arch.Dermat. Syph. 61 (1950), 442
137. Weidman, F.D.: Arch.Dermat. 55 (1947), 155
138. Allen, A.C.: Amer.J.Path. 24 (1948), 367
139. Christian, H.A.: Med.Clin.N.Amer. 3 (1920), 849
140. Thompson, C.Q., J.J. Keegan and A.D.Dunn: Arch.Int. Med. 36 (1925), 650
141. Thompson, J., H.A. Buechner u. R. Fishman: Ann.int. Med. 48 (1958), 1134
142. Mazzitello: New England J.Med. 250 (1954), 804

143. Mazze, R.J., R.D. Sellers, R.L. May, J.J. Timmes and K.E. Karlson: Dis.Chest. 39 (1961), 140
144. Auld, D.: Arch.Path. 63 (1957), 113
145. Chrisler, E.C., J.R. Durant and T.M. Parker: Amer. J.Roentgenol. 85 (1961), 271
146. Rowland, R.S.: Arch.Int.Med. 42 (1928), 611
147. Dietrich, H.: Neuro-Röntgendiagnostik des Schädels, Jena 1959
148. Hand, A.: Arch.Pediatr. 10 (1893), 673
149. Loepp, W. u. R. Lorenz: Röntgendiagnostik des Schädels, Stuttgart 1954
150. Schmid, F. u. G. Weber: Röntgendiagnostik im Kindesalter, München 1955
151. Schüller, A.: Fortschr.Röntgenstr. 41 (1930), 793

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Schliack für die Überlassung des Themas, für seinen Rat, viele Anregungen und die Unterstützung während der Durchführung der vorliegenden Arbeit danken.

Ebenfalls gilt mein Dank den Mitarbeitern der Neurologischen Abteilung und Poliklinik im Klinikum Steglitz, die mir durch ihre Hilfsbereitschaft die erforderlichen Kontrolluntersuchungen der Patienten und die Einsicht in das Archiv der Krankengeschichten ermöglichten.

Lebenslauf

Am 16. März 1945 wurde ich als Sohn des damaligen Lehrers Günther Kowalski und seiner Ehefrau Hildgard Kowalski geb. Hesse in Beelitz geboren.

Von 1952 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Beelitz. 1958 erfolgte Übersiedlung nach Westberlin. Hier besuchte ich von 1958 bis 1965 die Malwida von Meysenbug-Schule, an der ich im Frühjahr 1965 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1965 begann ich das Medizin-Studium an der Freien Universität Berlin. Nach 3 Berliner Semestern studierte ich 2 Semester in Würzburg, wo ich im Herbst 1967 das Physikum bestand. Nach Fortsetzung des Studiums für 4 Semester in Berlin studierte ich 2 Semester an der Medizinischen Akademie Lübeck und legte dort am 21.12.1970 das Staatsexamen ab.

Am 1.3.1971 begann ich meine Medizinalassistenten-Zeit im Städt. Krankenhaus Heckeshorn, Wannsee.

Im Jahr 1942 wurde ich als Sohn des damaligen
Lehrers Hermann [Name] und seiner Ehefrau Marie-
Gerd [Name] in Berlin geboren.

Von 1947 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in
Berlin. 1958 erfolgte mein Eintritt in die
Hochschule für Technik und Architektur der
Humboldt-Universität zu Berlin. Im Jahr 1962
erfolgte mein Wechsel an die Technische Universität
Berlin.

In der Zeit von 1962 bis 1967 war ich als
Assistent am Institut für Technische Mechanik
am Bauhaus-Universität Berlin tätig. Nach 7 Jahren
erfolgte mein Wechsel zum Institut für
Maschinenbau an der Humboldt-Universität zu Berlin.
Zur Zeit meiner Tätigkeit am Institut für
Maschinenbau war ich als Assistent am Institut für
Maschinenbau tätig. Im Jahr 1972 erfolgte
mein Wechsel zum Institut für Maschinenbau
an der Humboldt-Universität zu Berlin.

Im Jahr 1972 wurde ich zum Leiter des Instituts für
Maschinenbau ernannt. Im Jahr 1978 erfolgte
mein Wechsel zum Institut für Maschinenbau
an der Humboldt-Universität zu Berlin.

